

Die Pharmakokinetik und Wirkung von Maprotilin (Ludiomil®) auf gesunde Probanden und depressive Patienten

Martin Arons

1973

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Professor Dr.med. H. Hippus

DIE PHARMAKOKINETIK UND WIRKUNG VON MAPROTILIN (LUDIOMIL)[®]
AUF GESUNDE PROBANDEN UND DEPRESSIVE PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Arons
aus
Berlin
München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 6. 1973



Für seine großzügige Hilfe bei der statistischen
Auswertung möchte ich mich bei Herrn Dr.phil.Axel Triebel
bedanken. Für ihre wertvolle Anregung und das Schreiben
der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Frau Helga Niederer.

Folgende Abkürzungen wurden in der Arbeit verwendet:

Abb.	= Abbildung
Depr.	= Depression
d.f.	= Degrees of freedom
E	= Extraversion
end.	= endogen
I.Q.	= Intelligenzquotient
m	= männlich
N	= Neurotizismus
ng.	= nanogramm
n.s.	= nicht signifikant
Pat.	= Patient bzw. Patientin
S	= Standardabweichung
Vp.	= Versuchsperson
Wo.	= Woche
w	= weiblich

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Problemstellung und Zielsetzung	2
III. Versuchspersonen, Patientengut und Methoden	3
1. Auswahl der Versuchspersonen	3
2. Charakteristika der Versuchspersonen	3
3. Auswahl und Charakteristika der Patientengruppe	5
4. Methoden	6
a) Dosierung des Medikamentes	6
b) Blutabnahme	8
c) Testdurchführung	9
aa) Psychomotorische Tests	9
i. Schriftprobe	9
ii. Tremormessung	10
iii. Tapping	10
bb) Psychologische Tests	10
i. Necker-Würfel	10
ii. Figuren-Rekonstruktions-Test	11
iii. Konzentrations-Leistungs-Test	11
cc) Persönlichkeitstests	12
i. Persönlichkeitsfragebogen von Brengelmann	12
ii. Intelligenz-Test	12

d) Weitere Untersuchungen	12
aa) Befindlichkeitsskala	12
bb) Nebenwirkungsliste	13
cc) Laboruntersuchungen	14
dd) Pulsfrequenz, Blutdruckmessung und Gewichtskontrolle	14
e) Auswertung	15
f) Patienten	16

IV. Ergebnisse	16
1. Blutspiegel von Maprotilin (Ludiomil ®)	16
2. Ergebnisse der Testdurchführungen	20
a) Psychomotorische Tests	20
aa) Schriftprobe	20
bb) Tremormessung	20
cc) Tapping	22
b) Psychologische Tests	23
aa) Neckerwürfel	23
bb) Figuren-Rekonstruktionstest	24
cc) Konzentrations-Leistungstest	26
c) Weitere Untersuchungen	28
aa) Befindlichkeitsskala	28
bb) Nebenwirkungen	29
cc) Wirkung von Maprotilin auf Puls, Blutdruck und Gewicht	33
dd) Klinisch-chemische Untersuchungen	37

3. Die Wirkung von Maprotilin auf depressive Patienten	38
V. Diskussion	51
VI. Zusammenfassung	67
VII. Literaturverzeichnis	
VIII. Anhang	
IX. Lebenslauf	

I. Einleitung

1952 entdeckten Delay und Denicker die antipsychotische Wirkung des Chlorpromazins (12). Durch Änderung der Molekülstruktur wurden neue Neuroleptika, aber auch antidepressiv wirkende Substanzen, nämlich die trizyklischen Thymoleptika, entwickelt (32). Heute werden in der Klinik vorwiegend die trizyklischen Thymoleptika zur Behandlung depressiver Zustände verwendet. Doch da nur 60-90% der depressiven Patienten auf die Therapie ansprechen (17,21) und außerdem unerwünschte Begleiteffekte beobachtet werden, ist man bemüht, noch bessere Antidepressiva mit weniger bzw. keinen Nebenwirkungen zu finden.

Von Bente u.a. wurde 1964 (5) zum ersten Mal der Versuch unternommen, die Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung trizyklischer Pharmaka zu untersuchen. Andere zeigten, daß Trizyklen mit einem Beugungswinkel von $35^{\circ} \pm 10^{\circ}$ neuroleptische Wirkungen besitzen, während antidepressive Eigenschaften bei einem gewinkelten Molekül von ungefähr 55° vorherrschen (32). Die Stereostruktur dieser Moleküle ist in neuerer Zeit besonders eingehend von Wilhelm und Kuhn (1970) (33) untersucht worden. Aus den daraus abgeleiteten Überlegungen wurde eine neue polyzyklische Verbindung, "Maprotilin" (Ludiomil^(R)), das ein Dibenzo-bizyclo-octadien ist, mit nachstehender Formel (31) entwickelt, die nach der Struktur antidepressive Wirkungen entfalten sollte.

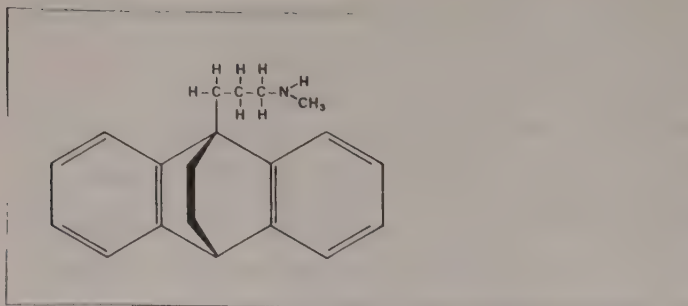


Abb1: Formel des Maprotilins

In klinischen Untersuchungen zeigte sich, daß diese Substanz tatsächlich gute antidepressive Eigenschaften besitzt (9).

II. Problemstellung und Zielsetzung

Zur besseren Charakterisierung eines Pharmakons ist die Kenntnis der Pharmakokinetik dieser Substanz auch beim Menschen notwendig. Da keine pharmakokinetischen Ergebnisse von Maprotilin vorlagen, sollte eine entsprechende Studie durchgeführt werden. Bisher liegen auch keine Veröffentlichungen darüber vor, welche Wirkungen ein Antidepressivum bei chronischer Gabe bei gesunden Versuchspersonen entfaltet. Um diese Frage zu prüfen, wurden gesunde Versuchspersonen zur Studie herangezogen.

Im einzelnen sollten folgende Probleme untersucht werden:

1. Bestimmung des Blutspiegels von Maprotilin bei einmaliger Gabe und Gabe über mehrere Wochen.
2. Mit verschiedenen psychomotorischen Tests und medizinischen Untersuchungen sollte die psychische und vegetative Wirkung von Maprotilin bei einmaliger und chronischer Gabe

über 6 Wochen in verschiedener Dosierung festgestellt werden.

3. An Hand der erhaltenen Ergebnisse sollte geprüft werden, wie weit bestimmte Wirkungen des Präparats in Beziehung zum Blutspiegel stehen.
4. An einem kleinen Patientengut sollte die antidepressive Wirkung dieses Präparates mit Bestimmung des Blutspiegels in einem offenen Versuch geprüft werden.

III. Versuchspersonen, Patientengut und Methoden

1. Auswahl der Versuchspersonen

Es wurden freiwillige, gesunde Versuchspersonen herangezogen, die in bezug auf Alter und Intelligenz möglichst homogene Gruppen bilden sollten, um zu vermeiden, daß die Testergebnisse durch eine zu große Heterogenität der Gruppe verfälscht werden.

2. Charakteristika der Versuchspersonen

Wie später unter 'Methoden' ausgeführt, wurden die Versuchspersonen je nach Einnahme des Präparates in 4 Gruppen eingeteilt:

Tab. 1 Charakteristika der Versuchspersonen der Gruppe Ia:

	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>I.Q.</u>	<u>E.</u>	<u>N.</u>
1.	w	31	100	22	18
2.	w	26	118	8	20
3.	w	26	115	18	14
4.	w	26	115	24	14
5.	m	29	118	12	16
6.	w	22	122	24	0

Der Mittelwert des Alters betrug 26,7 Jahre, die Standardabweichung betrug 3,1. Der Mittelwert des Intelligenzquotienten betrug 114,7 Punkte, die Standardabweichung betrug 7,6. E = Extraversion, N = Neurotizismen auf dem Eysenck-Persönlichkeitsfragebogen (14) von Brengelmann modifiziert (7).

Tab. 2 Charakteristika der Versuchspersonen der Gruppe Ib:

	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>I.Q.</u>	<u>E.</u>	<u>N.</u>
1.	m	26	128	18	28
2.	w	30	119	10	16
3.	w	28	105	14	18
4.	w	31	106	28	14
5.	w	25	115	6	32

Der Mittelwert des Alters ist 28,9; S = 1,5; Mittelwert des Intelligenzquotienten = 114,6; S = 9,5.

Zwei weitere Versuchspersonen, die zu dieser Gruppe gehörten, nahmen das Präparat zur falschen Zeit bzw. nahmen eine falsche Dosis ein. Ihre Daten wurden daher nicht verwertet.

Tab. 3 Charakteristika der Versuchspersonen der Gruppe IIa:

	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>I.Q.</u>	<u>E.</u>	<u>N.</u>
1.	m	37	120	8	14
2.	m	27	112	18	4
3.	m	28	118	18	20
4.	m	24	118	16	16
5.	w	25	105	28	14
6.	w	28	128	22	18

Mittelwert des Alters = 28,2; S = 4,6; Mittelwert des Intelligenzquotienten = 116,8; S = 7,7. Die Gruppe bestand ursprünglich aus 8 Versuchspersonen: davon schied eine Vp am zweiten Tag wegen großer Müdigkeit aus, eine zweite Vp hörte aus dem gleichen Grund zwei Wochen später auf. Eine dritte Vp mußte

am 21. Tag des Experiments wegen eines Anfalls von Nausea und Schwindel nach Hause gehen. Am 28. Tag wurde sie im Büro ohnmächtig, sie krampfte die Hände und hatte Schaum am Mund, so daß sie von diesem Zeitpunkt ab keine Medikamente mehr einnahm. Sie beteiligte sich jedoch weiterhin an den Tests und den Blutabnahmen.

Tab. 4 Charakteristika der Versuchspersonen der Gruppe IIb:

	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>I.Q.</u>	<u>E.</u>	<u>N.</u>
1.	m	30	112	16	32
2.	w	27	118	8	32
3.	w	35	97	2	38
4.	m	33	132	16	22
5.	m	30	105	28	14
6.	m	26	112	18	14
7.	m	33	116	26	28
8.	m	27	118	22	6

Mittelwert des Alters = 30,1 Jahre; S = 3,3; Mittelwert des Intelligenzquotienten = 111,5; S = 10,3.

3. Auswahl und Charakteristika der Patientengruppe

Für den Versuch wurden Patienten ausgewählt, die sich zur Zeit des Experiments stationär in der Klinik des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie aufhielten. Die Gruppe bestand aus 6 Patienten, davon waren 4 endogen depressiv, 2 hatten ein depressives Syndrom unklarer Genese. 4 Patienten wurden 6 Wochen lang behandelt, da sich ihr Zustand nach den ersten Tagen besserte. Bei 2 Patienten dagegen hatte sich der Zustand nach zwei Wochen nicht gebessert, so daß der Stationsarzt es nicht verantworten wollte, sie noch weiterhin in dem Experiment zu belassen.

In der Gruppe waren 3 Frauen und 3 Männer im Alter von 25 bis 56 Jahren. Die Intelligenzquotienten rangierten von 94 bis 125 I.Q.-Einheiten.

Für die restlichen Merkmale der Patientengruppe siehe Tabelle 5.

4. Methoden

a) Dosierung des Medikaments:

Aus den gesunden Versuchspersonen wurde eine sogenannte "akute" Gruppe und eine "chronische" Gruppe gebildet:

Gruppe Ia) (akut) = einmalige Einnahme von 25 bzw. 100 mg des Thymoleptikums. An den darauffolgenden 6 Tagen erhielten die Versuchspersonen Placebo. Zwischen der Medikamenteneinnahme von 25 bzw. 100 mg lagen 14 Tage, da man annahm, daß in dieser Zeitspanne das Medikament restlos ausgeschieden sein würde.

Gruppe Ib) (akut) = einmalige Einnahme von 50 bzw. 150 mg des Thymoleptikums. Sonst wie oben.

Gruppe IIa) (chronisch) = das Medikament wurde in verschiedenen Dosen, bzw. in verschiedenen Verteilungen derselben täglichen Dosis über 6 Wochen gegeben.

Einnahmen:	2 Wochen 1mal täglich 50 mg
	2 Wochen 2mal täglich 50 mg
	2 Wochen 3mal täglich 50 mg
	Nach 6 Wochen Medikamentengabe
	5 Tage Placebo.

Tab. 5 Merkmale der Patienten-Gruppe

Pat.	A	B	C	D	E	F
Geschlecht	männl.	weibl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.
Alter	27	44	42	25	56	46
I.Q.	112	94	96	125	unbekannt	95
Diagnose	endogen.Depr.	end.Depr.	end.Depr.	end.Depr.	Involutions-Depr.	agitierte Depr.
Beruf	Facharbeiter	Hausfrau	Hausfrau	Student	Verkäuferin	Heizer
Alter bei der 1.Phase	16	43	17	18	56	18
Zahl der Phasen bis zur jetzigen	9	1	unbekannt	2	0	unbekannt
Dauer d.Gabe von Maprotilin in Wochen	6	6	6	6	2	2

Gruppe IIb) (chronisch)

Einnahmen: 2 Wochen 3mal täglich 50 mg
 2 Wochen 2mal täglich 75 mg
 2 Wochen 1mal täglich 150 mg

 Nach 6 Wochen Medikamentengabe
 5 Tage Placebo.

Das Präparat wurde in Form von Dragées verabreicht.

Die Versuchspersonen sollten möglichst nicht 3 Wochen und keinesfalls 1 Woche vor Beginn bzw. während des Experiments andere Medikamente einnehmen.

b) Blutabnahme

Es wurden jeweils 10 ml Blut abgenommen und mit einem Zusatz von 0,1 ml Liquemin gut geschüttelt sofort eingefroren. Spätestens nach zwei Wochen wurden die Proben tiefgefroren zur Analyse nach Basel zur Firma Ciba-Geigy geschickt, wo eine quantitative gaschromatographische Analyse (24) durchgeführt wurde. Die Blutentnahmen erfolgten bei der "akuten" Gruppe jeweils 1, 2, 4 und 8 Stunden nach der Medikamenteneinnahme, dann 6 Tage lang alle 24 Stunden jeweils um 9⁰⁰ Uhr. Bei der "chronischen" Gruppe erfolgten die Blutabnahmen in der zweiten Woche jeder neuen Dosierung bzw. Dosisverteilung, also in der 2., 4. und 6. Woche. Die Abnahmen erfolgten um 9⁰⁰ Uhr. Gleich anschließend wurde die Tagesdosis eingenommen. Um die Versuchspersonen zu schonen, wurde nur an jedem 2. Tag Blut

abgenommen. An den 5 Tagen, an denen Placebo gegeben wurde, wurden die Blutabnahmen am 1., 3. und 5. Tag vorgenommen.

Um eine größere Aussagekraft zu erzielen, wurden die Blutwerte von 3 Probanden in Gruppe Ia bzw. 4 Probanden in Gruppe Ib der Universitätsnervenklinik Bad Homburg/Saar mit einbezogen, die den gleichen Bedingungen unterzogen waren.

c) Testdurchführung

Die psychologischen und psychomotorischen Tests wurden bei der "akuten" und bei der "chronischen" Gruppe 2 Tage vor der ersten Medikamenteneinnahme zur Feststellung der Ausgangswerte durchgeführt. Danach wurden die Tests bei der "akuten" Gruppe jeweils 2 Stunden nach der Medikamenteneinnahme wiederholt, bei der "chronischen" Gruppe eine Woche nach der ersten Medikamenteneinnahme und jede weitere Woche bis zum Schluß der Versuchsreihe jeweils um die gleiche Zeit.

aa) Psychomotorische Tests

- i. Schriftprobe nach Haase (25). Die Versuchsperson mußte ein vorgedrucktes Gedicht mit einem Kugelschreiber dreimal abschreiben (bei immer gleicher Unterlage), um möglichst flüssiges Schreiben zu gewährleisten. Jeweils die kleinste Schriftprobe wurde zum Vergleich genommen.

ii. Tremormessung mit einem Tremometer, einer an einem Stab befestigten Metallplatte mit Löchern, deren Durchmesser stets zunehmen. Die Versuchsperson mußte mit einer Nadel, die an einem Holzstab befestigt war, jeweils in ein Loch fahren und, ohne die Ellbogen aufzustützen, die Nadel 15 Sekunden im Loch halten. Dann wurde eine Pause von 30 Sekunden gemacht, bevor es zum nächsten Loch ging.

Die Anschläge der Nadel am Lochrand wurden registriert. Die Versuchsperson mußte solange weitermachen, bis sie drei Löcher hintereinander passiert hatte, ohne den Rand zu berühren. Die Zahl der Anschläge wurde dann zusammengezogen.

iii. Tapping Die Versuchsperson mußte mit der rechten Hand die Taste eines Morseapparates 30 Sekunden lang so oft wie möglich betätigen. Hierbei konnte der Ellbogen aufgestützt werden. Nach einer Pause von 1 Minute wurde der Versuch wiederholt. Die Zahl der Anschläge wurde jeweils mechanisch registriert. Der Versuch wurde dreimal ausgeführt. Zur Auswertung wurden die Mittelwerte der 3 Versuche herangezogen.

bb) Psychologische Tests

i. Necker-Würfel (16)

Die Versuchsperson mußte einen Necker-Würfel eine Minute lang anschauen und die Zahl der wahrgenommenen

Umschläge angeben. Danach wurde eine Pause von zwei Minuten eingelegt. Der Versuch wurde dreimal wiederholt. Zur Auswertung wurde der Mittelwert der 3 Versuche genommen.

ii. Figuren-Rekonstruktions-Test (FRT)

Der FRT wurde von Brengelmann (6) entwickelt. Der Versuchsperson wurden 3 Tafeln, auf denen sich jeweils 6 Figuren befanden (Kreis, Dreieck, Rechteck in rot und schwarz, jeweils anders arrangiert) 30 Sekunden lang gezeigt. Die Versuchsperson mußte dann auf einem Blatt Papier, das der Form der Tafeln entsprach, Anordnung und Farben der Figuren wiedergeben. Für die Auswertung wurde das Blatt in 360 Grad eingeteilt und die Abweichung von der Position auf der Tafel mit einer Schablone in Grad gemessen. Anschließend wurden die Abweichungen von der Mitte in Millimeter gemessen und dann die Abweichungen in Millimeter und Grad jeweils zusammengezählt. Für jeden Test wurden andere Tafeln genommen.

iii. Konzentrations-Leistungs-Test

Dieser von Düker und Lienert (13) entwickelte Test enthält 250 einfache Rechenaufgaben. Die Versuchspersonen mußten in jeweils 20 Minuten Aufgaben rechnen. Gezählt wurden die Summe der gerechneten Aufgaben sowie die Zahl der Fehler.

cc) Persönlichkeitstests

Die Persönlichkeitstests wurden nur einmal, und zwar vor Einnahme des Medikamentes vorgenommen.

i. Persönlichkeitsfragebogen von Brengelmann (7)

In diesem Fragebogen werden permanente Kriterien (d.h. Fragen über Angst, Sozialisät usw. im allgemeinen und nicht auf ein besonderes Ereignis oder eine besondere Situation bezogen) gestellt, die die Persönlichkeitsdimensionen Neurotizismus und Extroversion erfassen. Die Dimension der Rigidität wurde ausgeklammert.

ii. Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (Hawie, 18,30)

Der gesamte Test wurde nicht durchgeführt, da er für unsere Zwecke zu lang gewesen wäre. Von den 11 Tests verwendeten wir den Wortschatztest und den Test über allgemeines Wissen, da zwischen den Ergebnissen dieser beiden Tests und den Ergebnissen des gesamten Tests eine hohe Korrelation besteht (10). Die Intelligenzquotienten wurden erhoben, um objektive Kriterien für die Zusammenstellung homogener Versuchsgruppen zu haben.

d) Weitere Untersuchungen

aa) Befindlichkeitsskala nach von Zerssen (34). Die 2 Parallelformen wurden abwechselnd gebraucht. Es wurden für jede angekreuzte negative Stimmungslage 2 Punkte,

für jede offen gelassene, also weder positiv noch negativ bewertete Stimmung, 1 Punkt berechnet.

bb) Nebenwirkungsliste

Es wurde eine Liste aufgestellt, worin alle uns möglich erscheinenden Nebenwirkungen aufgezählt wurden, die bei der Medikamenteneinnahme hätten auftreten können. Vor Beginn des Experiments wurde jede Nebenwirkung mit der Versuchsperson durchgesprochen, um zu erfahren, ob die Versuchsperson eventuell schon unter dem Symptom leidet oder ob ein später auftretendes Symptom tatsächlich eine Nebenwirkung des Medikaments sei. Die Versuchspersonen wurden gebeten, jeden Abend die Liste durchzugehen und die Nebenwirkungen anzukreuzen, unter denen sie am Tag gelitten hatten, und zwar mit den Zahlen 1, 2 oder 3 (1: das Symptom ist vorhanden, stört aber nicht; 2: das Symptom ist deutlicher, wird aber noch ohne Schwierigkeiten ertragen; 3: das Symptom ist ausgeprägt und beeinträchtigt das Befinden erheblich (8)). Die Versuchspersonen wurden gebeten, nicht untereinander über die Nebenwirkungen, unter denen sie litten, zu sprechen, um eine evtl. gegenseitige Beeinflussung auszuschalten.

In den "chronischen" Gruppen wurden Nebenwirkungen, die nur sporadisch auftraten, nicht gerechnet, da solche unspezifischen Symptome wie Kopfschmerzen oder Antriebsminderung auch normalerweise innerhalb einer 6-Wochen-

Periode manchmal vorkommen können (vor allem bei Versuchspersonen mit einem hohen Neurotizismenwert, wie das bei einigen Versuchspersonen der Fall war.)

cc) Laboruntersuchungen

Die ersten Laboruntersuchungen wurden vor Beginn des Experiments gemacht, da wir keine Versuchspersonen mit pathologischen Werten in die Untersuchung aufnehmen wollten. Dann wurde jede Woche (bei den zwei "chronischen" Gruppen sowie bei den Patienten) untersucht, um bei evtl. auftretenden pathologischen Werten das Experiment bei der entsprechenden Versuchsperson sofort abbrechen zu können.

Die Blutuntersuchungen umfaßten Hämoglobin, Hämatokrit und großes Blutbild. Im Serum wurden die Transaminasen (SGOT, SGPT), alkalische Phosphatasen und Kreatinin festgestellt. Der Urin wurde auf Eiweiß, Zucker, Aceton und Sediment untersucht. Die Ausgangswerte wurden als Kontrollwerte benutzt.

Bei den "akuten" Gruppen wurden die eben genannten Werte nur vor Beginn des Experiments festgestellt.

dd) Pulsfrequenz, Blutdruckmessung und Gewichtskontrolle

Wie bei den Laboruntersuchungen wurden Pulsfrequenz und Blutdruck vor der Medikamenteneinnahme und dann einmal in der Woche festgestellt bzw. 2 Stunden nach Medikamenteneinnahme bei den "akuten" Gruppen.

Das Gewicht wurde nur bei den "chronischen" Gruppen

gemessen. Die Versuchspersonen wogen sich unter möglichst gleichen Bedingungen selber und gaben ihr Gewicht an. Sie wogen sich vor Beginn des Versuches und am 42. Tag.

e) Auswertung

Das Befinden der Versuchspersonen bei den verschiedenen Bedingungen, sowie die Ergebnisse der verschiedenen Tests, die oben erläutert werden, wurde statistisch ausgewertet. Bei den Gruppen II a und II b ("chronische Gruppen") wurde jeweils der Durchschnittswert aus den 2 Werten einer 2-wöchigen Periode gebildet. Zur Prüfung der Mittelwertunterschiede bei den verschiedenen Bedingungen verwendeten wir die non-parametrische Rangvarianzanalyse von Friedman (25), da die Daten offensichtlich nicht die Qualität von normalverteilten Meßwerten hatten.

Um einzelne Werte miteinander zu vergleichen und eventuell statistisch bedeutsame Unterschiede aufzudecken, die möglicherweise durch die Rangvarianzanalyse verschleiert wurden, wandten wir den non-parametrischen T-Test für Paardifferenzen von Wilcoxon (25) an. Er wurde nur einseitig getestet.

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz der Mittelwertdifferenzen der Gewichte der Versuchspersonen wurde der parametrische T-Test für Paardifferenzen (27) verwendet. Dieser Test kam wegen seiner großen statistischen Effizienz in Frage und weil man annehmen kann, daß es sich bei

Körpergewichtsdaten um Maßwerte aus einer normalverteilten Kardinalskala handelt.

f) Die 6 Patienten erhielten das Medikament in der gleichen Dosierung und Zeitspanne wie die Versuchspersonen der Gruppe II b, mit Ausnahme von Patient A., der wie Gruppe II a dosiert wurde. Und wie bei dieser Gruppe wurden auch die Blutabnahme, die Labor- und die medizinischen Untersuchungen durchgeführt. Nur bei den Tests mußten der Figuren-Rekonstruktions-Test und der Konzentrations-Leistungstest weggelassen werden. Zum Teil wurden diese Tests von den Patienten nicht verstanden, zum Teil konnte man sie ihnen als zu belastend zumuten. Um den Depressions-Score der Patienten im Verlauf der Untersuchungen aufzuzeichnen, wurde neben der Befindlichkeitsskala nach von Zerssen auch die Hamilton-Skala (19, 20) für Depressionen herangezogen.

IV. Ergebnisse

1. Blutspiegel von Maprotilin (Ludiomil)[®]

Der Blutspiegel von Maprotilin bei einmaliger oraler Dosis von 25, 50, 100 und 150 mg gemessen. Aus den Tabellen (siehe Anhang) ist zu entnehmen, daß das Präparat bei der Dosis von 25 mg bei einer Versuchsperson schon nach einer Stunde im Blut nachzuweisen war und bei 3 Versuchspersonen nach 2 Stunden. Bei 50 mg war nach 2 Stunden bei allen 5 Versuchspersonen das Präparat im Blut festzustellen. Sowohl bei 25 mg als auch bei 50 mg war das Präparat bei je 3 Vpn der "akuten"

Gruppen noch nach 7 Tagen nachweisbar.

Wie aus Abbildung 2 zu ersehen ist, stehen die Flächen unter den 4 Kurven der gemittelten Blutkonzentration zueinander ungefähr im Verhältnis der verabreichten Dosen. Daraus kann man schließen, daß alle Dosen quantitativ resorbiert werden.

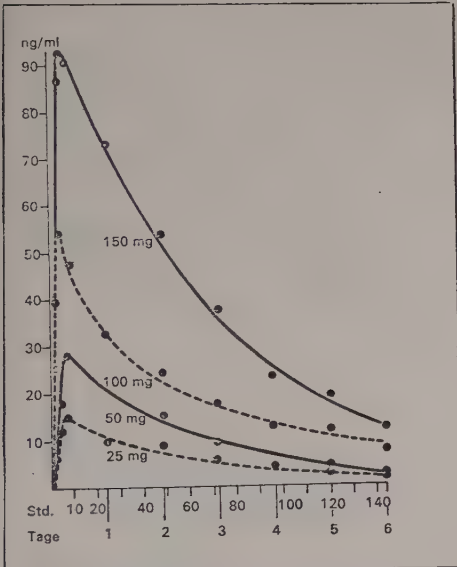


Abb. 2: Mittelwert der Blutkonzentration von Maprotilin nach einmaliger Dosis von 25, 50, 100 und 150 mg. Jeder Meßpunkt ist der Mittelwert von 9 gesunden Versuchspersonen.(1)

Abb. 3 zeigt, daß bei den Vpn der Gruppe II a die vermehrten täglichen Dosen zu einer proportionalen Vermehrung des konstanten Durchschnittsblutspiegels führte. Im Mittel ergibt die Erhöhung der täglichen Dosen (1 x 50 mg auf 2 x 50 mg auf 3 x 50 mg) eine Erhöhung der Gleichgewichtskonzentration von 67 ng/ml zu 143 ng/ml zu 216 ng/ml. Somit ergibt das Verhältnis 1 : 2 : 3 der täglichen Dosierung ein Konzentrations-Verhältnis von 1 : 2,1 : 3,2.

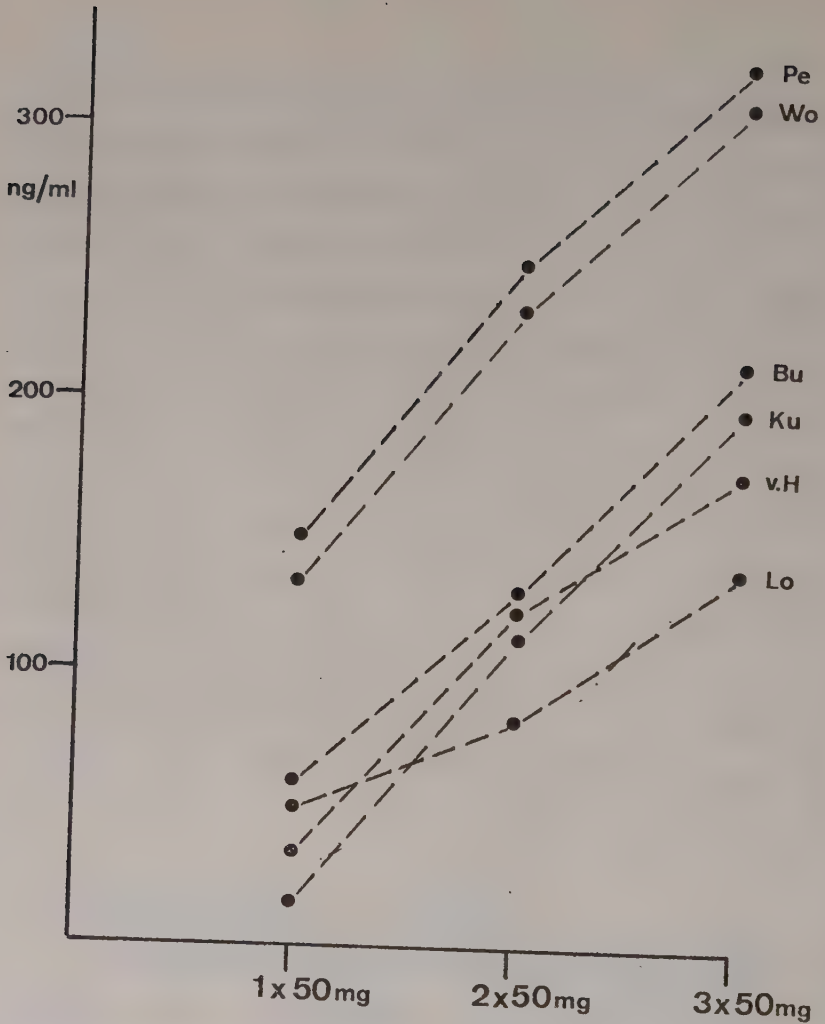


Abb.3: Abhängigkeit der Gleichgewichtskonzentration im Blut von der Tagesdosis bei 6 gesunden Versuchspersonen, die 2 Wochen 1 x 50mg, dann 2 Wochen 2 x 50mg, abschließend 2 Wochen 3 x 50mg Maprotilin per os eingenommen hatten (Gruppe IIa) (1).

Abb. 4 zeigt die Gleichgewichtskonzentration des Blutspiegels der Gruppe IIb. Auffallend ist der steigende Blutspiegel bei der Versuchsperson ML, sowie der leicht abfallende Spiegel bei den Vpn Ba und JB. Durch die fraktionierte Gabe der Tagesdosis konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Blutspiegel festgestellt werden.

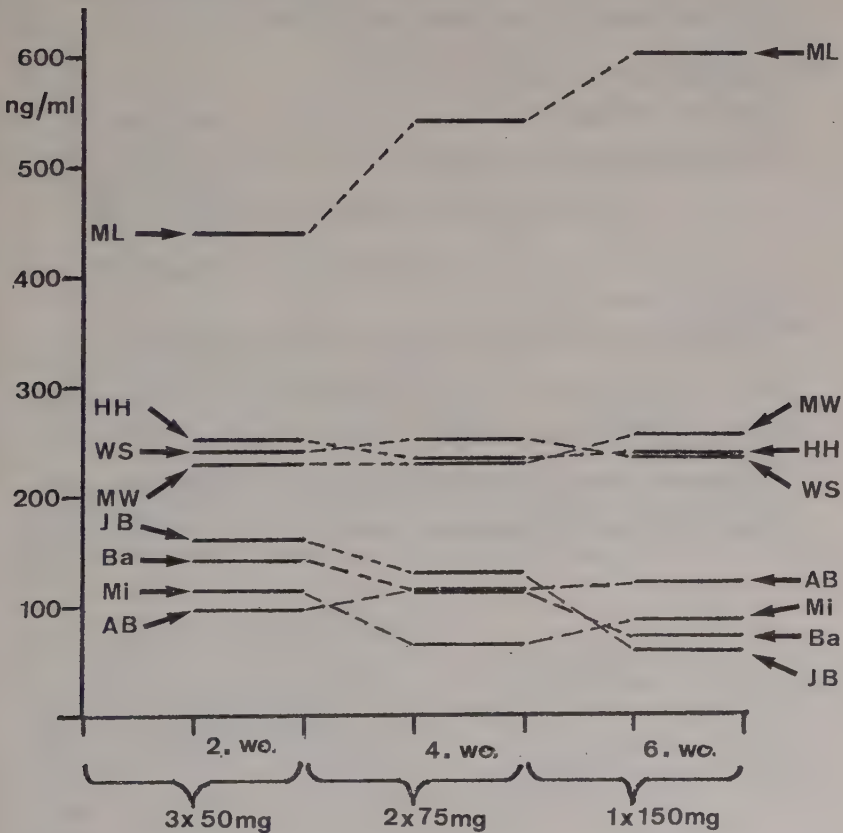


Abb.4: Gleichgewichtskonzentration im Blut von 8 gesunden Versuchspersonen unter täglicher Gabe von 2 wochenlang 3 x 50mg, 2 wochenlang 2 x 75mg und 2 wochenlang 1 x 150 Maprotilin (Gruppe IIb) (1).

2. Ergebnisse der Testdurchführungen

a) Psychomotorische Tests

aa) Schriftprobe

Bei einigen Versuchspersonen hatte sich das Schriftbild etwas verkleinert, jedoch so wenig, daß man es nicht als Beeinflussung des extrapyramidalen Systems bewerten konnte.

bb) Tremormessungen

Wie aus den Tabellen 6-9 ersichtlich, ergab die Friedmann-Rangvarianzanalyse für die Gruppen Ia und Ib, daß sich bei höherer Dosierung der Intentionstremor, in statistisch signifikanter Weise verringerte.

Im Wilcoxon-Test zeigte sich, daß bei Gruppe Ia bei einer Dosis von 100 mg, in Gruppe Ib bei 50 mg und 150 mg und in der Gruppe IIb bei einer Dosis von 3 x 50 mg der Tremor im Vergleich zu den Ausgangswerten statistisch signifikant verringert ist.

Tab. 6 Tremometerwerte der Gruppe I a

Vp	0	25	100	Rangvarianzanalyse			Wilcoxon	
1	84	34	27	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz	25	T-Wert bei 100
2	100	49	49					
3	110	125	63					
4	53	54	47	7,75	2	p < 0,05	n.s.	p < 0,01
5	202	247	129					
6	37	40	16					

Die Zahlen bedeuten die Anschläge der Nadel an den Rand des Tremometer-
0 = ohne Medikament

25 = einmalige Einnahme von 25 mg Maprotilin um 8 Uhr

100 = einmalige Einnahme von 100 mg 14 Tage später

Tab. 7 Tremometerwerte der Gruppe I b

Vp	0	50	150	Rangvarianzanalyse			Wilcoxon	
7	160	50	22	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz	50	T-Wert bei 150
8	47	32	22					
9	51	15	9					
10	77	40	23	8,4	2	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,01
11	28	20	26					

0 = ohne Medikament

50 = einmalige Einnahme von 50 mg um 8 Uhr

150 = einmalige Einnahme von 150 mg 14 Tage später

Tab. 8 Tremometerwerte der Gruppe II a

Vp	0	50		100		150		Rangvarianzanalyse		
		Wo. I	II	III	IV	V	VI	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
1	106	129	65	40	62	47	37	2,4	3	n.s.
2	37	22	59	66	38	60	76			
3	62	116	63	28	54	46	14			
4	41	53	32	45	33	48	44			
5	30	131	134	226	89	126	-	50 mg	100 mg	150 mg
6	76	71	118	106	113	94	52	n.s.	n.s.	n.s.

0 = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Messungen nach tgl. 50 mg Medikamenteneinnahme in der 1. und 2. Woche, nach 100 mg Medikamenteneinnahme in der 3. und 4. Woche und nach 150 mg Medikamenteneinnahme in der 5. und 6. Woche

Tab. 9 Tremometerwerte der Gruppe II b

Vp	0	3 x 50	2 x 75	1 x 150	Rangvarianzanalyse		
		Wo. I u. II	III u. IV	V u. VI	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
7	65	174	94	143	3,9	3	n.s.
8	235	281	230	310			
9	85	127	136	84			
10	57	84	51	-	3 x 50	2 x 75	1 x 150
11	53	165	93	49			
12	58	76	49	44			
13	36	50	107	63	p < 0,05	n.s.	n.s.
14	76	147	91	56			

0 = ohne Medikamenteneinnahme, dann folgen die Messungen nach tgl. 3 x 50 mg Medikamenteneinnahme in der 1. und 2. Woche, nach 2 x 75 mg Medikamenteneinnahme in der 3. und 4. Woche und nach 1 x 150 mg in der 5. und 6. Woche

cc) Tapping

Wie aus den Tabellen 10-13 zu entnehmen ist, hat sich unter dem Einfluß des Medikaments bei der Zahl der Anschläge keine signifikante Änderung ergeben:

Tappingwerte der Gruppe I a

Tab. 10:

Vp.	0	25	100	Rangvarianzanalyse			Wilcoxon
				chi ²	Freiheits- grade	Signifi- kanz	T-Wert bei 25 mg 100 mg
1	181	178	179				
2	162	181	200				
3	162	188	177				
4	209	212	203	0,33	2	n.s.	keine signifi- kanten Ergebnisse
5	178	213	199				
6	243	224	232				

0 = ohne Medikament

25 = einmalige Einnahme von 25 mg

100 = einmalige Einnahme von 100 mg des Medikaments

Tappingwerte der Gruppe I b

Tab. 11:

Vp.	0	50	150	Rangvarianzanalyse			Wilcoxon
				chi ²	Freiheits- grade	Signifi- kanz	
7	252	254	247				
8	151	135	178				
9	173	224	206				
10	244	227	230	0,40	2	n.s.	keine signifi- kanten Ergebnisse
11	211	194	190				

0 = ohne Medikament

50 = einmalige Einnahme von 50 mg Medikament

150 = einmalige Einnahme von 150 mg Medikament

Tappingwerte der Gruppe II a

Tab. 12:

Vp.	0	50 Wo. I	50 II	100 III	100 IV	150 V	150 VI	Rangvarianzanalyse		
								chi ²	Freiheits- grade	Signi- fikanz
1	186	185	189	170	174	175	177			
2	178	213	214	218	215	204	212			
3	232	238	236	239	220	222	210	6,6	3	n.s.
4	203	208	196	188	194	197	199			
5	166	159	166	162	160	158	-			
6	250	214	175	175	192	192	209			

0 = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Ergebnisse nach täglicher Einnahme von 50 mg in der ersten und zweiten Woche, nach 100 mg in der dritten und vierten Woche und nach täglich 150 mg in der fünften und sechsten Woche.

Tab. 12: Tappingwerte der

Gruppe II b

Gruppe II												
Vp	O	3 x 50		2 x 75		1 x 150		Rangvarianzanalyse				
		Wo. I, II		Wo. III, IV		Wo. V, VI		chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz		
7	200	198	194	200	213	204	218	4,47	3	n.s.		
8	204	199	198	204	202	209	199					
9	178	167	169	169	169	170	163	Beim Wilcoxon-Test ergaben sich keine Signifikanz				
10	184	178	178	176	176	179	188					
11	191	181	174	179	181	182	186					
12	170	178	179	179	186	178	176					
13	193	181	190	192	192	193	198					
14	191	183	187	179	184	178	184					

O = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Ergebnisse nach 3 mal 50 mg täglicher Einnahme in der ersten und zweiten Woche, nach 2 mal 75 mg täglicher Einnahme in der dritten und vierten Woche und nach täglicher Einnahme von 150 mg in der fünften und sechsten Woche.

Psychologische Tests

aa) Neckerwürfel

Es zeigte sich bei allen vier Gruppen der Versuchspersonen keine signifikante Zu- oder Abnahme in der Zahl der Umschläge nach bzw. während der Einnahme des Medikaments, wie aus den nachfolgenden Tabellen ersichtlich.

Tab. 14: Ergebnisse und statische Auswertung bei Gruppe I a

Vp				Rangvarianzanalyse		
0	25	100		chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
1	27	27	33	1,0	2	n.s.
2	30	29	33			
3	15	21	19			
4	14	18	12			
5	24	26	22			
6	11	11	10			
Keine Signifikanz beim Wilcoxon-Test						

O = ohne Medikament

25 = nach einmaliger Einnahme von 25 mg Maprotilin

100 = nach einmaliger Einnahme von 100 mg Maprotilin

Tab. 15: Ergebnisse und statistische Auswertung bei Gruppe I b

Vp	0	50	150	Rangvarianzanalyse		
7	41	35	38	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
8	29	44	40			
9	18	9	22			
10	18	17	18	2,1	2	n.s.
11	28	60	79	Keine Signifikanz beim Wilcoxon-Test		

O = ohne Medikament

50 = nach einmaliger Einnahme von 50 mg Maprotilin

150 = nach einmaliger Einnahme von 150 mg Maprotilin

Tab. 16: Ergebnisse und statische Auswertung bei Gruppe II a

Vp. 0		50	50	100	100	150	150	Rangvarianzanalyse				
		Wo. I	II	III	IV	V	VI					
1	10	11	9	6	7	10	11	chi ²	Freiheits- grade	Signifi- kanz		
2	58	53	65	69	67	52	38	2,45	3	n.s.		
3	17	22	25	33	30	27	33					
4	18	7	10	14	12	21	14					
5	11	13	25	24	0	19	-	Auch keine Signifikanz beim Wilcoxon-Test				
6	27	25	21	30	25	26	30					

0 = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Ergebnisse nach täglicher Einnahme von 50 mg Maprotilin in der ersten und zweiten Woche, nach täglicher Einnahme von 100 mg in der dritten und vierten Woche und nach täglicher Einnahme von 150 mg in der fünften und sechsten Woche.

Tab. 17: Ergebnisse und statistische Auswertung bei Gruppe II b

Vp. 0				2 x 75		1 x 150		Rangvarianzanalyse		
		Wo. I	II	III	u. IV	V	u. VI			
7	14	6	4	3	4	5	3	chi ²	Freiheits- grade	Signifi- kanz
8	5	4	6	12	6	14	3			
9	11	15	21	18	23	28	25	1,62	3	n.s.
10	35	46	44	55	86	44	72			
11	45	44	77	78	67	65	54			
12	9	12	11	8	9	8	8			
13	23	27	26	27	28	30	40			
14	7	5	6	8	2	5	4	Ebenso keine Signifikanz beim Wilcoxon-Test		

0 = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Ergebnisse bei täglicher Einnahme von 3 x 50 mg Maprotilin nach der ersten und zweiten Woche, bei täglicher Einnahme von 2 mal 75 mg nach der dritten und vierten Woche und von 1 x 150 mg nach der fünften und sechsten Woche.

bb) Figuren-Rekonstruktionstest

Nur in Gruppe IIb zeigte sich unter dem Einfluß des Medikaments eine signifikante Zunahme der Grad- und Millimeterabweichung bei den Zeichnungen, was aus Tabellen 18-21 zu ersehen ist.

Tab. 18: Ergebnisse bei Gruppe I a

Vp. 0		25	100	0	25	100	Rangvarianzanalyse		
		Grad		mm					
1	11	10	9	76	105	74	chi ²	Freiheits- grade	Signifi- kanz
2	7	7	6	69	105	62	der Gradabweichung:		
3	8	7	14	126	55	90			
4	4	6	16	44	63	69	0,75	2	n.s.
5	13	9	7	90	61	32	der Millimeterabweichung:		
6	12	14	7	92	68	93			
							0,25	2	n.s.

0 = vor Medikamenteneinnahme; 25 = einmalige Einn. von 25 mg;
100 = einmalige Einnahme von 100 mg Maprotilin Grad = Abweichung in Grad der gezeichneten zur ursprünglichen Stellung der Figur;
mm = Abweichung in Millimeter

Tab. 19: Ergebnisse bei Gruppe I b

Vp	Grad			mm			Rangvarianzanalyse		
	0	50	150	0	50	150	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
7	7	9	22	42	25	110			
8	7	10	12	45	54	95			
9	12	5	11	70	35	53			
10	5	16	9	99	73	88			
11	6	8	9	98	78	56			
							für Gradabweichung:		
							3,6	2	n.s.
							für Millimeterabweichung:		
							3,6	2	n.s.

0 = vor Medikamenteneinnahme

50 = einmalige Einnahme von 50 mg Maprotilin

150 = einmalige Einnahme von 150 mg "

Grad = Abweichung der Zeichnung in Grad

mm = Abweichung der Zeichnung in Millimeter

Tab. 20: Ergebnisse bei Gruppe II a

Vp	Gradabweichung						mm- Abweichung							
	0	50	50	100	100	150	150	0	50	50	100	100	150	150
	Wo. I, II		III	IV	V	VI		Wo. I, II		III	IV	V	VI	
1	10	11	16	9	6	9	13	70	70	85	105	38	52	85
2	3	7	16	10	17	7	8	66	55	88	111	104	106	112
3	13	5	6	8	3	9	5	106	31	67	93	38	58	45
4	14	13	13	9	11	11	11	127	78	120	121	118	66	65
5	10	7	7	9	16	19	-	100	64	75	111	133	105	-
6	7	7	8	7	10	6	14	38	41	67	121	40	38	61

Rangvarianzanalyse

bei der Gradabweichung

chi² Freiheitsgrade Signifikanz

0,6 3 n.s.

bei der Millimeterabweichung

chi² Freiheitsgrade Signifikanz

4,4 3 n.s.

Der Wilcoxon-Test ergab keine Signifikanz

0 = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Ergebnisse nach 50 mg Medikamenteneinnahme täglich in der ersten und zweiten Woche, nach 100 mg täglich in der dritten und vierten Woche und nach 150 mg täglich in der fünften und sechsten Woche.

Tab. 21: Ergebnisse bei Gruppe II b

Vp	Gradabweichung						mm-Abweichung							
	0	3 x 50	2 x 75	1 x 150	0	3 x 50	2 x 75	1 x 150	0	3 x 50	2 x 75	1 x 150	0	3 x 50
	Wo. I		II	III	IV	V	VI		Wo. I		II	III	IV	V
7	16	9	18	12	5	9	9	100	63	75	87	74	67	62
8	6	11	17	14	9	9	5	91	58	88	65	49	43	48
9	6	5	24	16	10	13	6	86	70	82	133	37	45	87
10	6	5	12	9	6	8	5	86	48	35	35	52	3	81
11	13	19	18	13	8	20	13	134	161	118	104	96	83	118
12	15	11	24	42	16	9	15	106	84	103	85	39	80	96
13	6	4	26	13	6	7	6	60	30	86	78	55	193	91
14	9	15	16	16	16	9	18	108	83	133	73	67	80	50

Rangvarianzanalyse

der <u>Grabweichung</u>			der <u>Millimeterabweichung</u>		
chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
11,25	3	p < 0,05	9,42	3	p < 0,05

Nach dem Wilcoxon-Test war bei dieser Gruppe die Gradabweichung signifikant auf dem 5%-Niveau bei der Gabe von 3 x 50 mg Medikament täglich. Bei den anderen Dosierungen wurde keine Signifikanz festgestellt. Die Millimeter-Abweichung war bei den Dosierungen 3 mal 50 mg und 2 mal 75 mg signifikant auf dem 5%-Niveau.

cc) Konzentrations-Leistungstest

Aus den folgenden Tabellen läßt sich entnehmen, daß im Laufe des Experiments die Zahl der gelösten Aufgaben in den Gruppen II a und II b, also bei chronischer Gabe des Medikaments, auf dem 1%-Niveau signifikant zunahm. Die Zahl der Fehler nahm unter den verschiedenen Medikamentgaben dagegen weder signifikant zu noch ab.

Tab. 22: KLT Werte

der Gruppe I a

Leistung				Fehler			Rangvarianzanalyse		
Vp	0	25	100	0	25	100	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
1	110	118	140	5	9	6	der gelösten Aufgaben: 5,34 2 n.s. der falsch gerechneten Aufg.: 1,75 2 n.s.		
2	80	107	125	3	8	11			
3	90	71	87	15	15	6			
4	40	58	68	3	10	5			
5	86	103	89	11	6	2			
6	72	85	91	15	11	10			

Der Wilcoxon-Test ergab keine Signifikanz.

Leistung = Zahl der gerechneten Aufgaben in 20 Minuten

Fehler = Zahl der Fehler bei den in 20 Minuten gerechneten Aufgaben

0 = ohne Medikament; 25 = einmalige Dosis von 25 mg Maprotilin

100 = einmalige Dosis von 100 mg Maprotilin

Tab. 23: KLT Werte

der Gruppe II b

Leistung				Fehler			Rangvarianzanalyse		
Vp	0	50	150	0	50	150	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
7	102	174	213	8	8	1	der gelösten Aufgaben: 3,0 2 n.s. der falsch gerechn. Aufgaben: 0,9 2 n.s.		
8	35	48	62	3	1	4			
9	42	56	73	3	7	3			
10	51	53	60	11	6	9			
11	120	106	98	4	4	3			

Der Wilcoxon-Test ergab keine Signifikanz.

Leistung = Zahl der gerechneten Aufgaben; Fehler = Zahl d. Fehler

0 = ohne Medikament; 50 = einmalige Gabe von 50 mg Maprotilin

150 = einmalige Gabe von 150 mg

Tab. 24: KLT Werte

der Gruppe II a

Vp	Leistung							Fehler						
	0	50	50	100	100	150	150	0	50	50	100	100	150	150
	Wo. I, II		III	IV	V	VI		Wo. I, II		III	IV	V	VI	
1	68	73	86	92	83	108	106	5	4	8	9	5	14	10
2	139	110	127	89	152	210	190	10	4	7	1	17	51	32
3	68	69	77	80	88	91	96	0	6	2	3	0	2	0
4	140	159	165	126	170	190	184	11	9	5	6	2	8	3
5	78	80	93	97	91	105	-	15	12	3	9	9	24	-
6	129	139	160	115	185	182	209	6	11	16	8	9	6	12

Rangvarianzanalyse

der gelösten Aufgaben				der falsch gerechneten Aufg.			
chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz		chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz	
14,0	3	p < 0,01		2,4	3	n.s.	

Wilcoxon-Test

	Leistung	Fehler
Bei Gabe v. 50 mg täglich	n.s.	n.s.
" " 100 " "	n.s.	n.s.
" " 150 " "	p < 0,01	n.s.

Leistung = Zahl der gerechneten Aufgaben

Fehler = Zahl der gemachten Fehler

0 = vor Medikamentgabe; dann folgen die Ergebnisse nach tägl.

Gaben von 50 mg Maprotilin in der ersten und zweiten Woche, nach 100 mg in der dritten und vierten Woche und nach 150 mg täglich in der fünften und sechsten Woche.

Tab. 26: KLT Werte

der Gruppe II b

Vp	Leistung							Fehler						
	0	3 x 50		2 x 75		1 x 150		0	3 x 50		2 x 75		1 x 150	
	Wo. I, II		III	IV	V	VI		Wo. I, II		III	IV	V	VI	
7	32	61	62	56	65	85	75	4	16	10	5	6	5	3
8	44	57	64	67	78	77	71	17	19	14	5	10	11	8
9	50	66	61	56	60	77	59	6	5	10	3	5	7	4
10	124	149	156	182	175	191	203	6	5	8	12	4	5	4
11	51	60	65	67	67	72	86	1	0	4	4	5	2	3
12	50	64	57	71	76	71	62	7	7	6	13	6	8	10
13	64	96	112	124	138	143	153	9	16	14	22	25	24	38
14	74	74	90	86	115	111	102	3	9	12	7	56	6	3

Rangvarianzanalyse

der gelösten Aufgaben				der falsch gerechneten Aufgaben			
chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz		chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz	
15,66	3	p < 0,01		3,24	3	n.s.	

Wilcoxon-Test

	Leistung	Fehler
Bei Gabe v. 3 x 50 mg täglich	p < 0,01	n.s.
" " " 2 x 75 mg "	p < 0,01	n.s.
" " " 1 x 150 mg "	p < 0,01	n.s.

0 = vor Medikamentgabe, dann folgen die Ergebnisse nach tägl.

Gaben von 3 x 50 mg in der ersten u. zweiten Woche, 2 x 75 mg in der dritten u. vierten Woche u. 1 x 150 mg in der fünften u.

c) Weitere Untersuchungen

aa) Befindlichkeitsskala

Die Auswertung der Befindlichkeitsskalen nach der Friedman-Rang-Varianzanalyse ergaben nur in der Gruppe Ib eine statistische Signifikanz auf dem 5 %-Niveau. Nach dem Wilcoxon-Test ergaben die Befindlichkeitswerte nach der Medikamentengabe von 150 mg in den Gruppen Ib und IIa eine Signifikanz auf dem 1%-Niveau. Bei den Versuchspersonen der Gruppe Ib verschlechterte sich die Stimmungslage ebenso wie bei den Versuchspersonen der Gruppe IIa in der 5. und 6. Woche. Bei den anderen Gruppen war keine Verschlechterung der Stimmung festzustellen.

Tab.26: Werte der Befindlichkeitsskala nach einer einmaligen Dosis von 25 mg und 100 mg Maprotilin bei Gruppe Ia

Vp.	0	25 mg	100 mg	Rangvarianzanalyse				
1	35	2	14	<u>chi²</u>	<u>Freiheitsgrade</u>	<u>Signifikanz</u>		
2	20	16	30	5,02	2	n.s.		
3	9	12	29					
4	6	11	15	<u>Wilcoxon-Test</u>				
5	17	9	30					
6	6	7	7					
							nicht signifikant	

0 = vor Medikamentgabe

Tab.27: Werte der Befindlichkeitsskala nach je einer einmaligen Dosis von 50 mg und 150 mg Maprotilin bei Gruppe Ib

Vp.	0	50 mg	150 mg	Rangvarianzanalyse		
7	4	30	34	χ^2	Freiheitsgrade	Signifikanz
8	5	4	7	7,6	2	$p < 0,05$
9	8	6	33	<u>Wilcoxon-Test</u>		
10	4	8	14			
11	17	22	44			
				bei 50 mg	nicht signifikant	
				bei 150 mg	$p < 0,01$	

0 = vor Medikamentgabe

Tab. 28: Werte der Befindlichkeitsskala bei Gruppe II a

Vp.	0	50	50	100	100	150	150	Rangvarianzanalyse		
	Wo.	I	II	III	IV	V	VI	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
1	20	10	15	12	23	34	13	2,05	3	n.s.
2	16	19	6	20	13	28	4			
3	4	37	4	0	8	0	12			
4	19	5	14	11	10	11	11	<u>Wilcoxon-Test</u>		
5	5	5	7	29	33	32	-	bei 50 mg	nicht signif.	
6	6	44	25	9	30	15	31	bei 100 mg	nicht signif.	
								bei 150 mg	p < 0,01	

0 = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Bewertungen nach 50 mg Maprotilin die in der ersten und zweiten Woche, nach Gaben von 100 mg täglich in der dritten und vierten Woche nach Gaben von 150 mg in der fünften und sechsten Woche.

Tab. 29: Werte der Befindlichkeitsskala bei Gruppe II b

Vp.							Rangvarianzanalyse			
0		3 x 50		2 x 75		1 x 150		chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
Wo. I		u. II		III, IV		V, VI				
7	17	18	24	33	33	17	17	1,44	3	n.s.
8	31	22	21	31	27	26	17			
9	29	30	7	0	0	0	26			
10	11	14	13	14	11	11	15	<u>Wilcoxon-Test</u>		
11	5	4	0	3	0	0	0	bei allen Medikamentgaben		
12	0	26	4	6	0	0	8	nicht signifikant		
13	4	10	20	23	4	4	3			
14	33	7	5	8	2	7	48			

0 = vor Medikamenteneinnahme, dann folgen die Bewertungen nach 3 x 50 mg Maprotilin die in der ersten und zweiten Woche, nach 2 x 75 mg täglich in der dritten und vierten Woche und nach 1 x 150 mg täglich in der fünften und sechsten Woche.

b) Nebenwirkungen

Bei der Zusammenstellung der Nebenwirkungen zeigte sich, daß bei den verschiedenen Dosierungen des Medikaments die gleichen Symptome mal stärker mal schwächer auftraten. So waren die Nebenwirkungen bei der einmaligen Dosis von 25 mg schwächer und kürzer als bei 100 mg. Bei der einmaligen Dosis von 50 mg waren sie teilweise gar nicht oder nur schwach vorhanden, traten dann bei der einmaligen Dosis von 150 mg wieder sehr viel stärker auf.

In der Gruppe II a verschwanden bei der Dosis von 50 mg täglich einige bereits aufgetretene Nebenwirkungen wieder nach einigen Tagen, um nach Erhöhung der Dosis auf 100 mg täglich verstärkt in Erscheinung zu treten. Bei Erhöhung der Dosis auf 150 mg täglich traten bereits abgeklungene Nebenwirkungen nicht wieder auf. Bis auf stark ausgeprägte Obstipation bei einigen Versuchspersonen waren in der dritten zweiwöchigen Periode kaum noch Nebenwirkungen vorhanden.

In der Gruppe II b klangen die Nebenwirkungen schon in der zweiten zweiwöchigen Periode bei Gaben von 2 x 75 mg ab, um sich in der dritten Periode bei Gaben von 1 x 150 mg noch mehr zu verringern bzw. ganz zu verschwinden.

Bei diesen beiden chronischen Gruppen wurde als Nebenwirkung, die bei den beiden akuten Gruppen nicht auftrat, eine vermehrte Schreckhaftigkeit (z.B. heftiges Zusammenzucken bei unerwarteten Geräuschen) festgestellt. Auch positive Träume hatten einige Versuchspersonen nach längerer Medikamenteinnahme.

Über Müdigkeit und Mundtrockenheit klagten alle Versuchspersonen; diese zwei Nebenwirkungen dauerten am längsten an und wurden am störendsten empfunden.

Unter Placebo-Einnahme dauerten die Nebenwirkungen manchmal noch eine Woche an, neue Nebenwirkungen wurden aber in keiner Gruppe festgestellt.

Bei einigen Versuchspersonen war es möglich, mit deren Freunden oder Partnern zu sprechen, von denen vor allem eine ungewohnte zurückgezogenheit und Gleichgültigkeit der Versuchspersonen beschrieben wurde.

In der folgenden Tabelle sind die am häufigsten genannten Nebenwirkungen aufgeführt.

Tab. 30: Die häufigsten von den akuten und chronischen Gruppen genannten Nebenwirkungen

	Gruppe I a 25 mg		Gruppe I a 100 mg		Gruppe I b 50 mg		Gruppe I b 150 mg		Gruppe II a 50 mg		Gruppe II a 100 mg		Gruppe II a 150 mg		Gruppe II b 3 x 50		Gruppe II b 2 x 75		1 x 150
	6; 38	5; 54	5; 39	5; 36	7; 118	6; 46	4; 36	8; 100	5; 30	5; 39	1; 3	5; 59	1; 3	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39
Müdigkeit	1; 3	2; 13	4; 21	5; 29	6; 94	5; 63	5; 53	8; 127	7; 67	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
Mundtrockenheit	3; 11	3; 10	--	5; 18	1; 21	4; 14	1; 10	5; 22	1; 5	1; 3	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
verminderter Antrieb	3; 20	3; 19	3; 11	4; 24	2; 36	5; 39	1; 9	4; 18	2; 8	--	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
Wurstigkeit, Gleichgültigkeit	4; 18	3; 25	1; 5	4; 19	2; 36	6; 38	2; 20	4; 29	2; 7	1; 3	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
verminderte Konzentrationsfähigkeit	2; 8	3; 13	--	4; 22	--	4; 30	3; 14	5; 20	--	--	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
Leistungsminderung	1; 2	1; 4	3; 4	3; 11	2; 21	2; 3	1; 5	2; 21	1; 21	1; 3	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
Sehstörungen	1; 4	2; 5	--	4; 4	4; 48	4; 10	2; 25	4; 24	--	--	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
Schwindelgefühle	5; 5	2; 8	1; 1	1; 1	3; 22	4; 32	1; 7	1; 10	2; 6	1; 6	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
Kopfschmerzen	--	--	--	--	4; 73	3; 30	2; 13	5; 46	3; 20	1; 26	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
vermehrte Schreckhaftigkeit	1; 3	--	--	1; 2	2; 32	3; 20	2; 19	--	--	--	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39
Tachykardie	1; 3	--	--	1; 2	2; 32	3; 20	2; 19	--	--	--	5; 39	5; 39	5; 39	5; 30	5; 39	5; 59	1; 3	5; 39	5; 39

Die erste Zahl gibt jeweils die Zahl der Versuchspersonen an, die die entsprechenden Nebenwirkungen angaben. Die zweite Zahl gibt den Stärkegrad der Nebenwirkungen an, und zwar wurde der Stärkegrad mit 1 = vorhanden, aber störte nicht, 2 = störte etwas, 3 = als stark störend empfunden berechnet und diese Zahlen von allen Tagen zu einer Summe addiert. Von dieser Summe wurden Nebenwirkungen, die schon vor Beginn des Experiments vorhanden waren in ihrem Stärkegrad abgezogen.

cc) Wirkung von Maprotilin auf Puls, Blutdruck und Gewicht

1. Puls

Aus den Tabellen 31-34 ist ersichtlich, daß unter dem Einfluß des Medikaments die Pulsfrequenz zunahm. Nach der Friedmann-Rang-Varianzanalyse ergab sich allerdings nur in der Gruppe IIb eine Signifikanz auf dem 5%-Niveau, während sich bei den anderen Gruppen keine statistische Signifikanz ergab. Die statistische Auswertung nach dem Wilcoxon-Test ergab dagegen auch in der Gruppe Ia bei beiden Dosierungen eine Signifikanz auf dem 5%-Niveau und ebenso war in beiden chronischen Gruppen die Pulsfrequenzzunahme in den ersten 2 Wochen auf dem 1%-Niveau, später auf dem 5%-Niveau signifikant.

Tab. 31: Pulsfrequenz der Gruppe Ia

Vp.	0	25	100	<u>Rangvarianzanalyse</u>		
				χ^2	Freiheitsgrade	Signifikanz
1	84	96	98	5,25	2	n.s.
2	86	86	100			
3	78	86	72			
4	72	102	112			
5	80	94	88	bei 25 mg	<u>Wilcoxon-Test</u> $p < 0,05$	
6	72	82	88	bei 100 mg	$p < 0,05$	

0 = vor Medikamenteneinnahme, 25 = Messung nach einmaliger Einnahme von 25 mg Maprotilin; 100 = Messung nach einmaliger Einnahme von 100 mg 14 Tage später.

Tab. 32: Pulsfrequenz der Gruppe I b

Vp.	0	50 mg	150 mg	Rangvarianzanalyse			
				χ^2	Freiheitsgrade	Signifikanz	
7	80	80	80	2,1	2	n.s.	
8	70	70	90				
9	66	76	84				
10	108	80	88	<u>Wilcoxon-Test</u>			
11	102	74	78	bei beiden Dosierungen nicht signifikant			

Messung nach
0 = vor Medikamenteneinnahme; 50 mg = einmaliger Einnahme von
50 mg Maprotilin ; 150 mg = Messung nach einmaliger Gabe
von 150 mg 14 Tage später

Tab. 33: Pulsfrequenz der Gruppe II a

Vp.	0	50 Wo. I.	50 II	100 III	100 IV	150 V	150 VI	Rangvarianzanalyse		
								chi ²	Freiheits- grade	Signifi- kanz
1	84	92	84	80	82	86	76	3,15	3	n.s.
2	68	70	88	82	84	76	88			
3	84	88	84	100	86	92	84			
4	76	96	96	98	90	100	-	<u>Wilcoxon-Test</u>		
5	68	92	104	96	98	98	-	50 mg	=	p < 0,01
6	70	80	76	76	100	82	88	100 "	=	p < 0,05
								150 "	=	p < 0,05

0 = vor Medikamenteneinnahme; dann folgen die Messungen nach
 täglich 50 mg Maprotilin in den ersten zwei Wochen, nach
 täglich 100 mg in der dritten und vierten Woche, nach täglich
 150 mg in der fünften und sechsten Woche.

Tab. 34: Pulsfrequenz der Gruppe II b

Vp.	0	3 x 50 mg	2 x 75 mg	1 x 150 mg	Rangvarianzanalyse		
	Wo I u. II		III u. IV	V u. VI	chi ²	Freiheitsgrade	Signifikanz
7	84	96	92	92	80	76	9,54 3 p < 0,05
8	84	100	96	96	100	108	
9	88	88	88	100	92	92	
10	80	96	96	84	104	104	
11	76	104	108	100	100	100	
12	88	96	88	88	92	88	<u>Wilcoxon-Test</u> bei 3 x 50mg = p<0,01 bei 2 x 75 " = p<0,05 bei 1 x 150" = p<0,05
13	84	88	104	92	96	100	
14	84	104	100	104	100	104	

0 = vor Medikamenteneinnahme; dann folgen die Messungen nach
 täglich 3 x 50 mg in der ersten und zweiten Woche, nach 2 x 75 mg
 Medikamenteneinnahme in der dritten und vierten Woche und nach
 1 x 150 mg Medikamenteneinnahme in der fünften und sechsten
 Woche.

2. Blutdruck

Wie aus den nachfolgenden Tabellen hervorgeht, wurde der Blutdruck nicht signifikant geändert. Es wurde auch hier die Rangvarianzanalyse nach Friedmann benutzt, um die Unterschiedlichkeit des systolischen Blutdrucks bei den verschiedenen Bedingungen der Medikamenteneinnahme statistisch zu prüfen.

Tab. 35: Ergebnisse der Blutdruckmessung bei Gruppe I a

Vp.	0	25 mg	100 mg	chi ²	Rangvarianzanalyse Freiheitsgrade	Signifikanz
1	130/75	125/75	125/65	0,75	2	n.s.
2	145/90	125/85	135/90			
3	120/80	130/80	120/80			
4	120/80	110/75	120/80			
5	120/85	135/90	130/90			
6	125/75	125/75	115/70			

Wilcoxon-Test
bei beiden Dosierungen nicht
signifikant

0 = vor Medikamenteneinnahme; 25 mg = Messung nach einmaliger Einnahme von 25 mg Maprotilin; 100 mg = Messung nach einmaliger Einnahme von 100 mg 14 Tage später.

Tab. 36: Ergebnisse der Blutdruckmessung bei Gruppe I b

Vp.	0	50 mg	150 mg	chi ²	Rangvarianzanalyse Freiheitsgrade	Signifikanz
7	110/75	105/75	125/80	1,3	2	n.s.
8	120/80	130/85	125/80			
9	120/90	115/85	120/80			
10	110/70	110/80	110/80			
11	120/75	105/80	110/85			

Wilcoxon-Test
bei beiden Dosierungen nicht
signifikant

0 = vor Medikamenteneinnahme; 50 mg = Messung nach einmaliger Gabe von 50 mg Maprotilin; 150 mg = Messung nach einmaliger Gabe von 150 mg 14 Tage später.

Tab. 37: Ergebnisse der Blutdruckmessung bei Gruppe II a

Vp	0	50	50	100	100	150	150
	Wo.	I	II	III	IV	V	VI
1	140/95	140/95	130/90	130/90	130/90	135/95	140/100
2	130/85	130/85	125/85	130/85	120/85	125/75	130/90
3	125/80	125/80	125/80	125/80	125/80	120/80	125/80
4	120/90	135/85	130/85	150/95	-	135/80	-
5	115/60	115/80	125/85	115/95	120/90	120/80	-
6	115/70	125/70	120/80	115/80	120/80	125/80	125/80

0 = vor Medikamenteneinnahme; dann folgen die Messungen nach Gabe von täglich 50 mg in der ersten und zweiten Woche, nach 100 mg in der dritten und vierten Woche und nach täglich 150 mg in der fünften und sechsten Woche.

Die Rangvarianzanalyse hatte folgendes Ergebnis:

χ^2	Freiheitsgrade	Signifikanz
4,3	3	n.s.

Tab. 38: Ergebnisse der Blutdruckmessungen bei Gruppe II b

Vp.	0	3 x 50 mg		2 x 75 mg		1 x 150 mg	
	Wo.	I	II	III	IV	V	VI
7	150/90	145/80	145/90	120/80	130/95	130/80	140/90
8	130/85	130/80	125/85	120/80	120/90	125/80	120/75
9	120/85	120/85	135/90	115/80	110/80	110/80	110/75
10	135/85	125/85	125/85	125/80	120/70	120/70	130/75
11	140/100	155/90	160/95	140/90	130/100	135/95	125/95
12	150/85	135/95	125/85	130/80	130/75	125/75	130/75
13	120/75	125/80	125/75	115/80	110/70	120/70	115/70
14	135/90	140/95	160/105	120/85	120/100	125/90	125/95

0 = vor Medikamenteneinnahme von 3 x 50 mg Maprotilin, dann folgen die Messungen nach der ersten und zweiten Woche; nach täglich 2 x 75 mg Medikamentengabe in der dritten und vierten Woche und nach 1 x 150 mg täglich in der fünften und sechsten Woche.

Die Rangvarianzanalyse hatte bei Gruppe IIb folgendes Ergebnis:

χ^2	Freiheitsgrade	Signifikanz
4,1	3	n.s.

Auch bei diesen Gruppen wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewandt, der bei beiden Gruppen keine signifikanten Werte ergab.

3. Gewicht

Das Gewicht wurde nur in den beiden chronischen Gruppen IIa und IIb festgestellt, und zwar vor Beginn des Versuchs und am 42. Tag, dem letzten Tag der Medikamenteneinnahme. Es zeigte sich bei beiden Gruppen eine signifikante Zunahme des Gewichts.

Bei Gruppe IIa war $t = 1,27$ $df = 5$ und $p < 0,05$

Bei Gruppe IIb war $t = 3,9$ $df = 7$ und $p < 0,01$

(t = Ausdruck der Wahrscheinlichkeitsgröße).

Tab.39: Gewichte der Gruppen IIa und IIb vor und nach Medikamenteneinnahme

Vp IIa	vorher	nachher	Vp IIb	vorher	nachher
1	84	88	7	78	79
2	90	90	8	64	66
3	75	75	9	53	53
4	65	64	10	75	79
5	56	57	11	68	70
6	58	60	12	70	71,5
			13	73	74
			14	66	66,5

dd) Klinisch-chemische Untersuchungen

In sämtlichen Laboruntersuchungen (SGOT, SGPT), Transaminasen, alkalische Phosphatasen, Kreatinin, Blutuntersuchungen, Harnuntersuchungen (Eiweiß, Zucker, Aceton, Sediment) traten keine pathologischen Werte auf. Auch größere Schwankungen in Bezug auf die Ausgangswerte wurden nicht festgestellt.

3. Die Wirkung von Maprotilin auf depressive Patienten =====

Wegen der geringen Anzahl der Patienten (nach 2 Wochen mußten zwei Patienten von dem Versuch entlassen werden, so daß nur 4 Patienten verblieben) konnte keine statistische Auswertung der Ergebnisse vorgenommen werden. So werden die Patienten einzeln diskutiert. Aus Tabelle 40 kann man die hauptsächlichen Nebenwirkungen sowie deren Stärke bei den Patienten sehen. Die Nebenwirkungen waren im wesentlichen die gleichen wie bei den gesunden Versuchspersonen: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Sehstörungen. Vermehrte Schreckhaftigkeit trat nur bei einem Patienten auf.

Aus der Befindlichkeitsskala nach von Zerssen ging hervor, daß sich das Befinden der Patienten nach ihrer Selbsteinschätzung gebessert hatte, was auch durch die Werte der Hamilton-Meßskala bestätigt wurde.

Bei den psychomotorischen und psychologischen Tests war keine Änderung der motorischen Leistung zu erkennen. Die Anschläge beim "Tapping" und beim "Tremometer" änderten sich kaum während der 6 Versuchswochen. Auch beim Neckerwürfel, dem einzigen psychologischen Test, den man bei den Patienten durchführen, bzw. auswerten konnte, blieben die Umschläge im Durchschnitt gleich.

Die Laboruntersuchungen zeigten keine pathologischen Befunde. Bei den medizinischen Untersuchungen stellten wir fest, daß die Pulsfrequenz und das Gewicht wie bei den gesunden Versuchspersonen signifikant zunahmen.

Tab. 40

Nebenwirkungen von 5 Patienten angegeben, die 6 bzw. 2 Wochen unter Gaben von Maprotilin standen

	Schlafstörung						Müdigkeit						Erregung						vermehrte Schreckhaftigkeit						Mundtrockenheit						Obstipation						Hemmung						Tremor											
	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6												
Pat.A	3	6	7	-	-	-	-	3	2	1	7	-	5	7	7	-	3	1	4	-	5	7	7	7	-	3	1	4	-	5	7	7	7	1	7	-	-	3	2	1	7	7	-	-	7	-	-							
Pat.B	2	7	2	-	7	7	2	7	-	-	-	-	-	7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	7	7	7	2	7	7	1	4	1	4	9	2	7	7	1	4	7	7	1	4	-	2	7	7	7
Pat.C	3	2	1	2	1	2	1	7	-	-	-	-	-	-	3	1	4	7	1	4	2	1	7	-	-	-	-	-	6	7	7	7	2	-	-	-	-	-	-	2	7	7	-	-	1	7	7	7	7	7	7			
Pat.D	-	-	-	-	-	-	-	107	1	4	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Pat.F	3	2	1	2	1	-	-	2	1	4	1	4	-	-	3	1	4	1	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	1	7	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	2	1	4	1	4	-	-		

Die Pat. E war nicht in der Lage, eine Nebenwirkungsliste auszuführen.

Um die Wirkung des Medikamentes subjektiv zu beurteilen, wurde die Stärke der Nebenwirkungen, die am häufigsten angegeben wurden, zusammengezählt. In der Spalte "0" wurde die Stärke der Symptome eingetragen, die vor Medikamenteneinnahme angegeben wurde.

Anschließend der Krankheitsverlauf bei den einzelnen Patienten:

1. Patient A

Der Patient war ein 27-jähriger Facharbeiter, der an einer endogenen Depression litt; zum Zeitpunkt der Untersuchung war es die 11. Phase. Er war gehemmt und antriebslos, litt unter **Müdigkeit** und Schlafstörungen sowie leichten Schwindelgefühlen. Obstipation und vermehrtes Schwitzen waren mäßig ausgeprägt. Er klagte auch über Mundtrockenheit. Die Phase dauerte bereits 6 Wochen und hatte ihre jeweiligen Höhepunkte in den Morgenstunden. Er hatte längere Zeit Maximed und Tryptizol ohne Erfolg bekommen. Eine Woche vor Versuchsanfang bekam er Placebo. Während der 6 Wochen Einnahme von Maprotilin bekam er gelegentlich Chloralurat. Er wurde besonders sorgfältig überwacht, da er an einer Aorteninsuffizienz litt. Auf der Hamiltonskala für Depressionen hatte er einen Wert von 48. Nach der ersten Woche Medikamenteneinnahme war keine Besserung seiner vegetativen Symptome erkennbar, erst in der zweiten Woche. Eine anfangs noch aufgetretene vermehrte Schreckhaftigkeit verschwand ebenso wie die zu Beginn festgestellten Nebenwirkungen des Präparates. Sein Gewicht stieg von 76,8 kg auf 82,8 kg während der 6 Wochen.

Er war der einzige Patient, der seine Dosis erhielt wie die Probanden der Gruppe IIa.

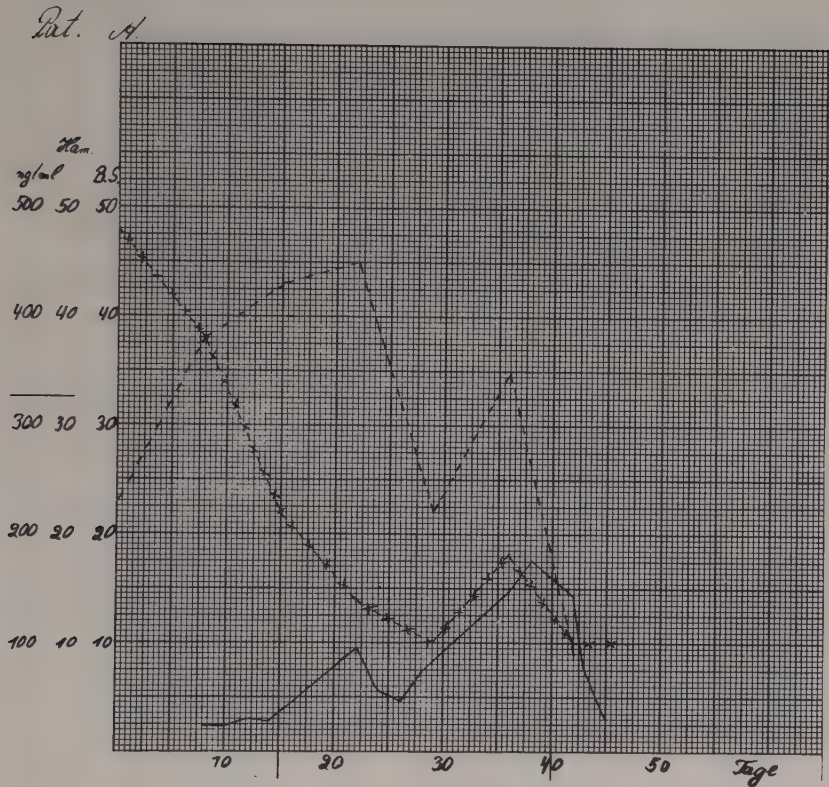


Abb. 5

Werte auf der Hamilton-Skala (x - x -) und auf der Befindlichkeitsskala (- - -) sowie der Blutspiegel von Maprotilin (—) bei Pat. A

Aus der Abbildung geht hervor, daß die Werte der Hamilton-Skala sowie die der Befindlichkeitsskala ziemlich kontinuierlich abnahmen, während der Blutspiegel kontinuierlich zunahm, um nach den letzten Tagen der Medikamenteneinnahme abrupt abzunehmen.

2. Patientin B

Die Patientin hatte ein Jahr nach der ersten die zweite Phase einer endogenen Depression. Die Symptome der Depression waren gedrückte Stimmung, Bewegungsarmut, Verstopfung, innere Unruhe, Schlafstörungen. Sie wurde vorher wochenlang mit Limbratil und Istonil 50 ohne Erfolg behandelt. Vor Beginn der Therapie bekam sie 3mal am Tag ein Placebo und abends 25 mg Melleril (wegen ihrer Schlafstörungen), das ihr auch während des Versuchs weiterhin gegeben wurde. Bei Gabe von Maprotilin klagte die Patientin anfangs über Müdigkeit, Benommenheit und Vergeßlichkeit. Auch ein leichter Tremor, eine leichte Tachykardie und Mundtrockenheit stellten sich ein. Doch verschwanden alle Symptome im Laufe der nächsten Wochen. Ihr Gewicht stieg von 65,9 kg auf 66,4 kg.

Pkt. B.

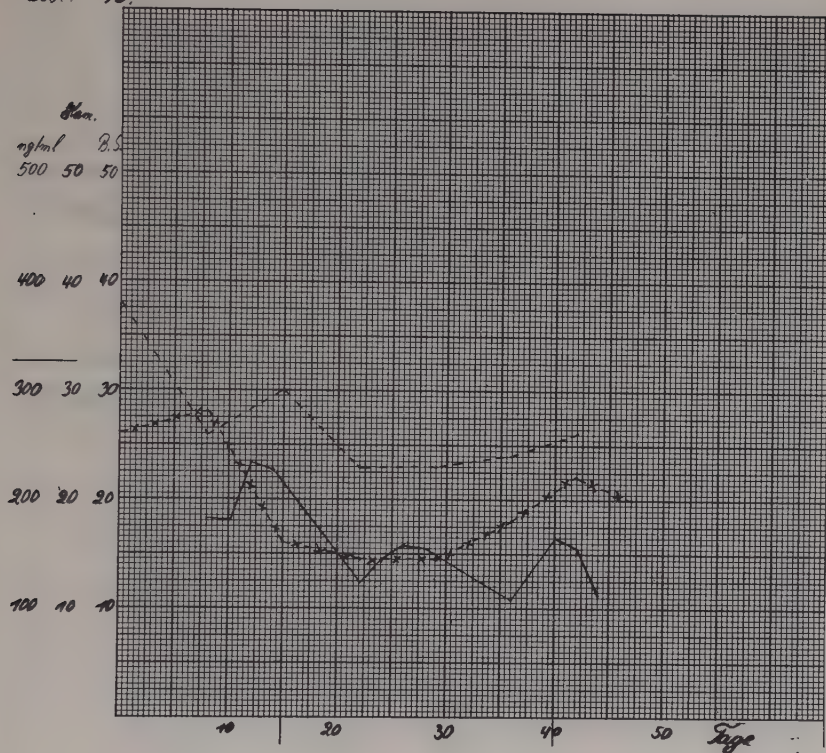


Abb. 6

Werte auf der Hamilton-Skala (x - x -)
und auf der Befindlichkeits-Skala (- - - -)
sowie der Blutspiegel von Maprotilin (—)
bei Patientin B.

Dem Beobachter fiel eine allmähliche Besserung auf mit einer plötzlichen Verschlechterung am 34. Tag. Diesen Verlauf kann man in den Kurven der Hamilton-Skala sowie die

der Befindlichkeitsskala verfolgen. Nach Absetzen von Marprotilin verschlechterte sich das Befinden weiter. Sie wurde als wesentlich gebessert entlassen.

3. Patientin C

Die Patientin war mit verschiedenen Antidepressiva ohne Erfolg behandelt worden. Vor Beginn des Versuchs klagte sie über Schlafstörungen, Antriebsmangel und innere Erregung. Schon nach einigen Tagen Medikamentgabe bemerkte man eine Stimmungsaufhellung. Die Schlafstörungen, gegen die Melleril (abends 50 mg) genommen wurde, und die innere Erregung besserten sich nur langsam. Nach Absetzen des Präparates trat ein deutlicher Stimmungsabfall ein und auch die Schlafstörungen verschlechterten sich merkbar. In der 5. Woche bekam die Patientin zusätzlich Quilonum.

Die Patientin verspürte nur wenige Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Tremor, gegen Ende des Experimentes Verschwommensehen), die sie nicht als störend empfand.

In der zweiten Woche bekam sie, ohne erkältet zu sein, eine laufende Nase, die anhielt bis Maprotilin abgesetzt wurde.

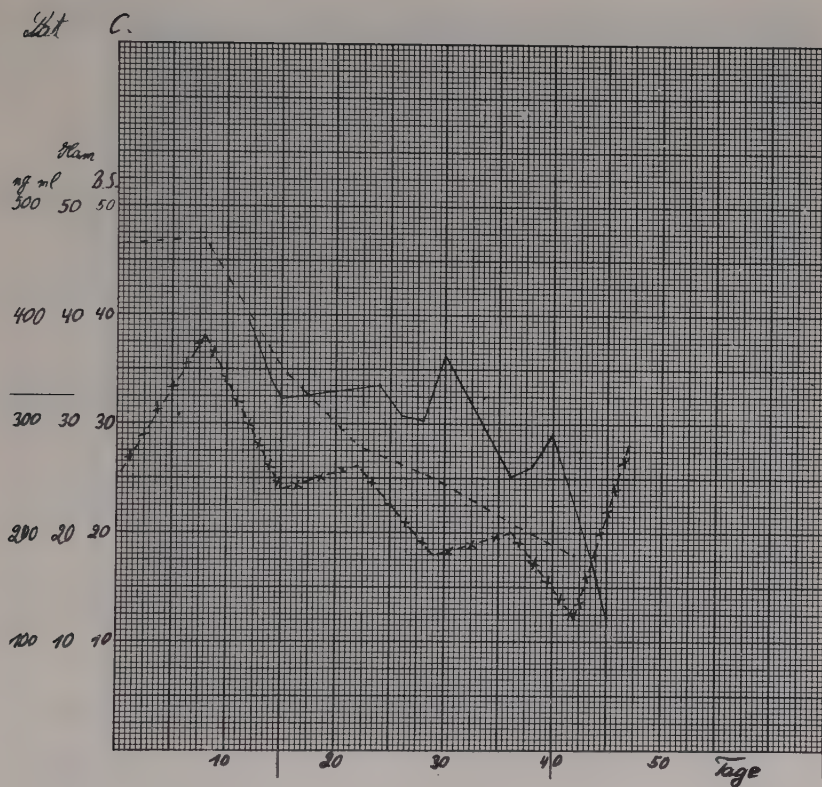


Abb. 7

Werte auf der Hamilton-Skala (x - x -)
auf der Befindlichkeits-Skala (- - -)
sowie der Blutspiegel von Maprotilin (—)
bei Patientin C.

Aus der Abbildung sieht man durch den Abfall der Hamilton- und Befindlichkeits-Werten die progressive Besserung der Patientin. Der Anstieg der Hamilton-Skala am 42. Tag

kann mit der Abnahme des Blutspiegels zusammenhängen oder damit, daß die Patientin sich vor der bevorstehenden Entlassung fürchtete.

4. Patient D

Patient D litt seit 10 Wochen an einer Phase einer endogenen Depression. Es war seine dritte Phase. Vor Versuchsbeginn war er kontaktarm, desinteressiert, antriebslos. Er hatte Selbstmordgedanken, eine verkrampte Haltung, verminderte Libido. Tagesschwankungen waren nicht vorhanden, er litt auch nicht unter Schlafstörungen. Er hatte 6 Monate an einer Gruppentherapie teilgenommen und 6 Wochen Einzeltherapie gehabt. Vor Beginn des Versuchs bekam er 10 Tage lang Melleril und Neurocil, jedoch mit ungenügendem Erfolg. In der ersten Woche der Therapie mit Maprotilin klagte der Patient über Müdigkeit, Gleichgültigkeit, Tachykardie und innere Erregung. In der zweiten Woche waren diese Symptome nur noch leicht ausgeprägt, es kam außerdem eine leichte Vergeßlichkeit hinzu. In der 5. Woche waren alle Symptome verschwunden, dafür hatte der Patient Angstträume. In der 6. Woche waren keine Nebenwirkungen mehr vorhanden. Der Wert der Hamilton-Meßskala fiel von 42 auf 0. Sein Gewicht stieg von 68,7 kg auf 72,7 kg.

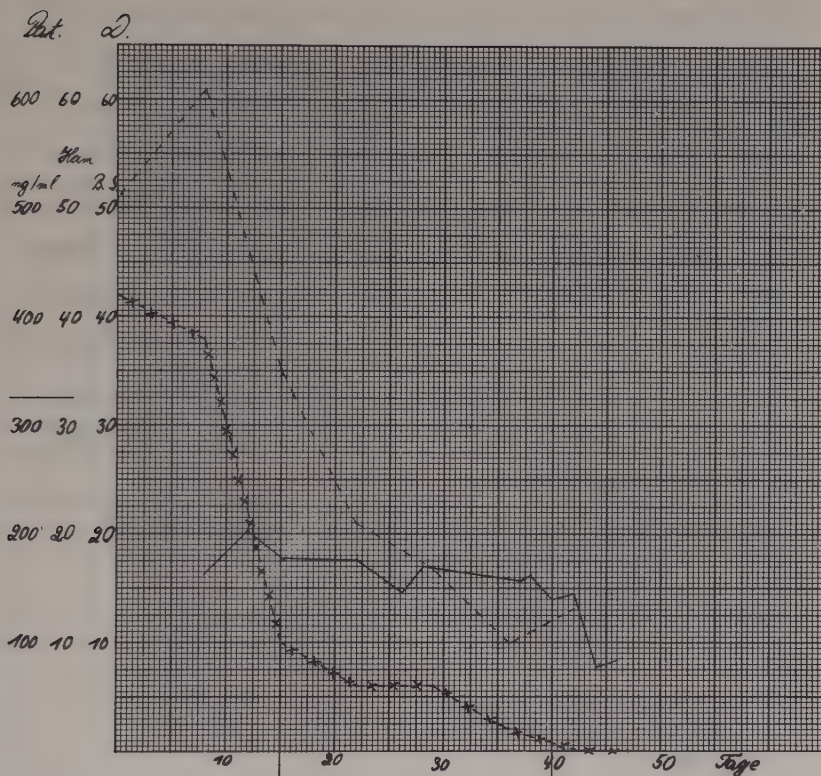


Abb. 8

Werte auf der Hamilton-Skala (x - x - x)
 und auf der Befindlichkeits-Skala (- - -)
 sowie der Blutspiegel von Maprotilin (—)
 bei Patient D.

In Abbildung 8 zeigen die fast parallel verlaufenden Kurven der Depressions-Score und der Befindlichkeits-Score die früh einsetzende und andauernde Besserung des Patienten. Der Blutspiegel ändert sich kaum.

5. Patientin E

Die Patientin war nach einem Suicid-Versuch eingeliefert worden. Es wurde die Diagnose Involutionsdepression mit reaktivem Einschlag gestellt. Die Exploration war sehr schwierig, es war kaum möglich, mit der Patientin Kontakt aufzunehmen. Am Ende der ersten Woche des Versuches war die Patientin nicht ganz so verlangsamt, man bekam besser Kontakt mit ihr, aber sie wollte sich immer noch nicht testen lassen. Im Laufe der Behandlung wurde ihre Paranoia und Beziehungswahn immer stärker, so daß die Patientin am 14. Tag vom Stationsarzt aus dem Versuch herausgenommen wurde.

(Vielleicht handelt es sich hier um eine Symptom-Provokation bei einer Schizophrenie).

Ihr Gewicht stieg in den zwei Wochen von 59,8 kg auf 60,5 kg.

6. Patient F

Die Diagnose bei diesem Patienten lautete auf agitierte Depression mit Verdacht auf psycho-organische Überlagerung. Er litt seit 24 Wochen an einer depressiven Phase. Monate vorher hatte er Melleril und 2 Monate vorher Saroten erhalten. Die Symptome der Depression waren Suicidgedanken, Schlafstörungen, Angst, Arbeitsunfähigkeit, Appetitlosigkeit. Während der Dauer der Therapie nahm er weiterhin Melleril (abends 50 mg) und Danicor (Herzinsuffizienz).

Vom ersten Tag der Behandlung an klagte der Patient über Verschwommensehen, das die ganze Zeit, während er das Präparat einnahm, andauerte. In dieser Zeit litt er dreimal unter Nausea oder Erbrechen und anfallsweisem Tremor. Er war der einzige Patient, bei dem die Pulsfrequenz nicht zunahm.

Nach 2 Wochen wurde die Therapie vom Stationsarzt abgebrochen, da sich kein Erfolg zeigte.

Die Score auf der Hamilton-Skala war vor Einnahme von Maprotilin 76, in der ersten Woche 64 und in der zweiten Woche 66 Punkte.

Sein Gewicht stieg von 77,3 kg auf 78 kg.

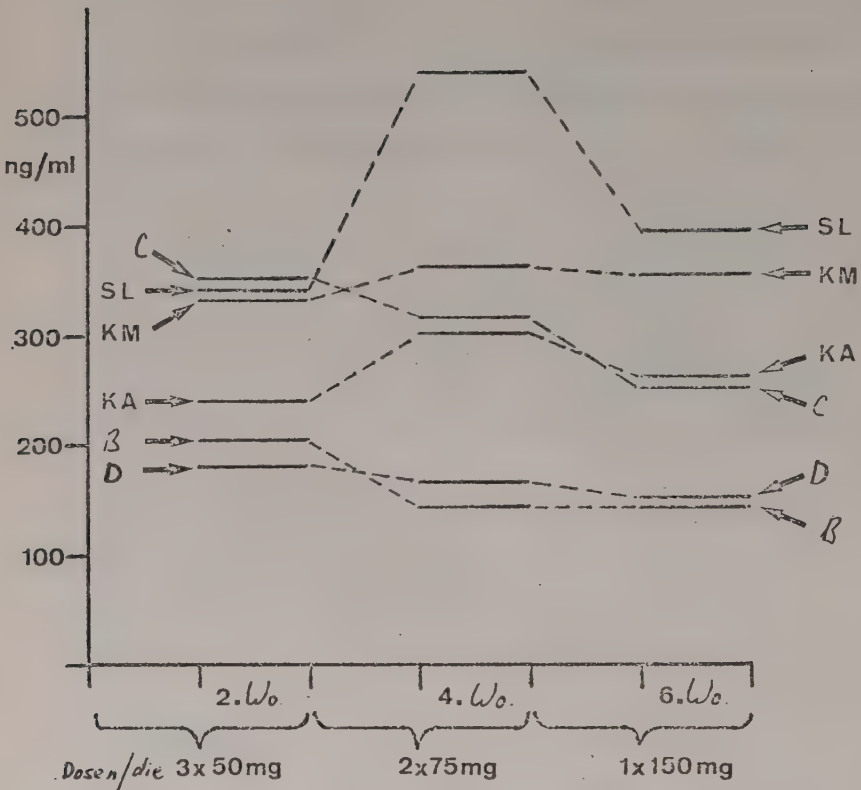


Abb. 9

Die Gleichgewichtskonzentration von Maprotilin im Blut von 6 depressiven Patienten. (Um eine größere Aussagekraft zu erzielen, wurden 3 Patienten der Universitätsklinik Bad Homburg/Saar mit einbezogen).

Es zeigt sich, daß sich der Blutspiegel zwischen ca. 150 und 500 ng/ml bewegt, eine Grenze, die sich auch bei den gesunden Vpm zeigte.

V. Diskussion

1) Um die Resorption von Maprotilin zu bestimmen, hat man den Blutspiegel von 6 Personen nach einmaliger oraler Dosis von 50 mg mit einer intravenösen Gabe von 50 mg bei den gleichen Personen verglichen. Dabei stellte sich heraus, daß die orale Gabe vollständig resorbiert wurde (1). Wir haben unsere Blutspiegelwerte aus organisatorisch-technischen Gründen statistisch nicht ausgewertet. Jedoch stellten wir bei Vergleichen fest, daß unsere Werte entsprechend waren, so daß wir daraus entnehmen, daß auch bei unseren V_{pn} Maprotilin vollständig resorbiert wurde.

Abb. 8 ist zu entnehmen, daß zwischen den gesunden und den depressiven Probanden ein signifikanter Unterschied der Blutkonzentration nicht besteht. Die Mittelwerte der individuellen Konzentrationen streuen zwischen ca. 100 ng/ml und 500 ng/ml. Die Variabilität der Gleichgewichtskonzentration ist mit eingezeichnet.

Zu der Gruppe Ia gehörte eine Frau, die nur teilnehmen wollte, wenn sie weiterhin einen Ovulationshemmer einnehmen könnte. Sie wurde zugelassen, um zu sehen, ob ihr Blutspiegel signifikant von dem der anderen abweichen würde. Ihr Blutspiegel wich nicht von denen der anderen Probanden ab, so daß man sagen kann, daß ein Ovulationshemmer nicht mit der Resorption oder der Ausscheidung von Maprotilin interferiert.

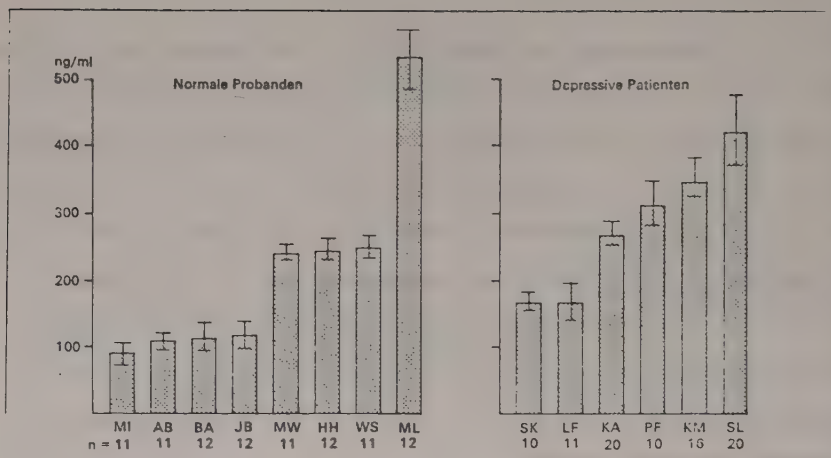


Abb. 8: Mittelwerte und 5%-Vertrauensgrenze der Gleichgewichtskonzentration von Maprotilin in 8 normalen und 6 depressive Probanden, unter täglicher Gabe von 150 mg Maprotilin während 6 Wochen. (N = Zahl der analysierten Blutproben während der 6 Wochen) (1).

Auffallend war der Blutspiegel der Versuchsperson 6 der Gruppe Ia. Sie nahm das letzte Mal Maprotilin am 28. Tag nach einem Krampfanfall ein. Trotzdem stieg ihr Blutspiegel bis zu der letzten Woche der Blutabnahme, um dann allmählich abzunehmen. Uns ist keine Erklärung dafür bekannt.

Bei der Gruppe IIb war der stetig ansteigende Blutspiegel der Vpn ML auffallend. Auch hierfür ist uns keine Erklärung bekannt. Die Vpn versicherte regelmäßig ihre Medikamente eingenommen zu haben, und dabei alle Dragées eingenommen zu haben. Es trafen während dieser Zeit keine Änderungen im täglichen Lebensrythmus oder Krankheiten auf, so daß von daher

kein Einfluß auf die Stoffwechsellage zu erwarten gewesen wäre. Auch nicht erklärlich war der Abfall des Blutspiegels bei den versuchspersonen JB und Ba, einem Ehepaar. Auch hier versicherten beide, das Medikament regelmäßig eingenommen zu haben, und daß kein Fehler in der Dosisverteilung vorgekommen sei. Es ist wohl eher anzunehmen, daß doch ein Fehler in der Einnahme vorlag, als anzunehmen, bereits nach relativer kurzer Zeit habe sich eine Änderung in der Stoffwechsellage eingestellt.

2) Nebenwirkungen

Auffallend war, daß die Nebenwirkungen ab 50 mg unabhängig von der Dosis zu sein schienen. (Janke (22) berichtet von Euphorie bei 10 mg; wir fanden diesen Zustand nur bei einer Vpn nach der Gabe von 25 mg). Es gab schon bei einer Dosis von 25 mg stärkere Nebenwirkungen, als bei einer Dosis von 150 mg. Eine Beziehung zwischen der Höhe des Blutspiegels und der Stärke oder Art der Nebenwirkungen war nicht beobachtbar. Die Nebenwirkungseffekte wurden statistisch nicht getestet.

Dieser Befund ist anders als bei Nortriptylin - Asberg et al. (2) haben eine positive signifikante Korrelation zwischen subjektiv empfundenen Nebenwirkungen und dem Blutspiegel von Nortriptylin gefunden. Asberg et al. (3) fanden auch eine Korrelation zwischen dem Blutspiegel von Nortriptylin und dessen therapeutischem Effekt, die wir für Maprotilin auch

nicht feststellen konnten. Allerdings war unser Patientengut zu klein, um eine konkrete Aussage zu machen.

Verspürte eine Versuchsperson eine Nebenwirkung bei der einmaligen Einnahme des Präparates, wurde diese oft auch an den folgenden Tagen während der Einnahme von Placebo angegeben. Es traten allerdings keine Verstärkung oder neue Nebenwirkungen auf. Bei den "chronischen" Versuchsgruppen sahen wir ungefähr die gleichen Nebenwirkungen wie bei den "akuten". Einige Nebenwirkungen, die bei den "akuten" Gruppen nicht auftraten, z.B. Appetitsteigerung, vermehrte Träume, waren schon am 1. Tag bei den "chronischen" Gruppen vorhanden; wahrscheinlich hätten sie sich auch bei den "akuten" Gruppen gezeigt, wenn diese größer gewesen wären. Manche Nebenwirkungen, wie vermehrte Schreckhaftigkeit, traten erst nach einigen Tagen Medikamenteneinnahme auf, wobei der Blutspiegel dieser Vpn nicht höher lag als bei denen der "akuten" Gruppen.

Es gab keine großen Unterschiede in den Nebenwirkungen zwischen den beiden "chronischen" Gruppen. Bei beiden waren die Nebenwirkungen zum Ende der 6-wöchigen Periode geringer geworden, ein Zeichen der Adaptation. Diese Adaptation sah man schon nach jeder 2-wöchigen Periode, während die Nebenwirkungen nach Dosiserhöhung wieder zunahmen.

Laut Ayd (4) ist Obstipation ein Symptom bei 80% der endogenen Depressionen. Bei einem großen Teil der gesunden Ver-

suchspersonen trat Obstipation unter chronischer Gabe von Maprotilin auf. Sie verschlimmerte sich bei einem Patienten. Es ist die Frage, ob Maprotilin bei einer bestehenden Obstipation sie nicht verschlimmern würde trotz Aufhellung der Depression.

Eine überschießende Reaktion im Sinne einer Turbulenzphase (Degkwitz (11) trat weder bei den Vpn noch bei den Patienten auf. Nach abruptem Absetzen von Maprotilin waren keine bemerkenswerten Reaktionen ersichtlich.

Die gesunden Vpn fühlten sich weniger sozial aufgeschlossen, sie waren mehr nach innen gekehrt und kapselten sich ab. Die Stimmungslage war gedämpft. Janke (22) hat u.a. dieselben Resultate erzielt mit Dosen von 10 mg, so daß zu überlegen wäre, ob man Maprotilin bei niedrigen Gaben nicht auch als sedierende Substanz verwenden könnte.

Bei den 6 depressiven Patienten traten wesentlich weniger Nebenwirkungen auf und sie waren auch schwächer als bei den gesunden Vpn. Die häufigste Nebenwirkung - und als besonders störend empfunden - war Mundtrockenheit, wie auch von den herkömmlichen Antidepressiva bekannt. Müdigkeit am Anfang der Therapie trat bei 4 der 6 Patienten auf. Bei den 4 Patienten, die das Präparat 6 Wochen lang einnahmen, zeigte sich eine bessere Stimmung schon in der ersten Woche. Eine Zunahme der Aggressivität, wie sie beschrieben wird, (33) konnten wir bei den gesunden Vpn feststellen, jedoch nicht bei den Patienten.

Obwohl Müdigkeit eine störende Nebenwirkung war, konnte bei 3 Patienten die vorher vorhandene Schlafstörung schwer beeinflusst werden, so daß sie während der Therapie mit Maprotilin auch mit Melleril behandelt wurden. Inwieweit Melleril, das als schwaches Neuroleptikum bekannt ist, an dem Erfolg der Therapie beteiligt war, können wir nicht sagen.

3) Befindlichkeitsskala

Die Rangvarianzanalyse dieser Werte ergab nur in der Gruppe I b statistisch signifikante Resultate, d.h. das Befinden der Vpn wurde unter Medikamenteneinnahme herabgesetzt. Dies wurde wohl durch die starke Müdigkeit und Apathie, die bei beiden Medikamenteneinnahmen auftraten, verursacht; die Vpn waren bei der Arbeit so beeinträchtigt, daß dadurch das Allgemeinbefinden abnahm. In den "akuten" Gruppen wurde die Befindlichkeitsskala 2 Stunden nach Medikamenteneinnahme ausgefüllt. Bei den "chronischen" Gruppen wurde sie erst nach einer Woche ausgefüllt. In dieser Zeit waren schon die größten Müdigkeitserscheinungen abgeklungen, die wahrscheinlich für einen höheren Wert in Gruppe I b gesorgt hat. Hier muß man allerdings wieder die kleinen Gruppen berücksichtigen - ein oder zwei Personen, die den allgemeinen Trend nicht mitmachen und in einer größeren Gruppe nicht auffallen würden, genügen in einer kleinen Gruppe, um eine statistische Aussage zu verwischen. Der Untersucher hatte den Eindruck, daß das Befinden der meisten Vpn nach Einnahme der Medikamente herabgesetzt war.

4) Psychomotorische Tests

a) Schriftprobe

Die Schriftprobe hat keine Anzeichen für ein Überschreiten der neuroleptischen Schwelle ergeben. Allerdings sprachen 2 Personen in den "chronischen" Gruppen von Artikulationsstörungen, eine andere sprach von Dysphagie, beides vielleicht im Sinne eines dyskinetischen Syndroms (17) zu verstehen.

b) Tremormessung

Die statistische Auswertung des Tremors ergab nur eine signifikante Abnahme der Zahl der Anschläge in den beiden "akuten" Gruppen, wahrscheinlich verursacht durch die dämpfende Wirkung des Medikamentes. In den beiden "chronischen" Gruppen war keine signifikante Abnahme festzustellen, obwohl bei den meisten Vpn die Anzahl der Anschläge etwas abgenommen hat. (2 Vpn sprachen vom Auftreten eines vorher nicht bestehenden Ruhetremors, der sich aber beim Tremometer nicht bemerkbar machte).

c) Tapping

Weder die Rangvarianzanalyse noch der Wilcoxon-Test ergaben hier eine signifikante Zu- oder Abnahme der Zahl der Anschläge. Wir hatten vermutet, daß unter dem Einfluß der starken Müdigkeit, über die der größte Teil der Vpn klagte, eine Abnahme der Zahl der Anschläge stattfinden würde.

5) Psychologische Tests

a) Necker-Würfel

Auch hier fanden wir keine statistisch signifikanten Werte. Wie Hunt und Guilford (16) bei ihren Patienten, fanden wir bei unseren gesunden Vpn starke intraindividuelle Unterschiede an den verschiedenen Test-Tagen. Es wurde bemerkt, daß die Umschlagzahl zunahm, wenn die Vpn aggressiv waren, bzw. geringer wurde, wenn die Vpn kein Interesse hatten. (Es war nicht möglich, die Beeinflussung der Umschlagsrate durch die Motivation zu prüfen). Bemerkenswert war, daß keine Zunahme der Umschläge bei den Patienten zu bemerken war, obwohl sich ihr Befinden besserte.

b) Figuren-Rekonstruktions-Test

Bei diesem Test war die Abnahme der Millimeter-Abweichung und die Abnahme der Grad-Abweichung in Gruppe II b auf dem 5%-Niveau signifikant. Eventuell war durch die oben besprochene Abschirmung, bzw. Gleichgültigkeit der Außenwelt gegenüber bedingt, daß die Versuchspersonen nach Einnahme von Maprotilin weniger durch Umweltreize irritiert wurden und sich möglicherweise dadurch besser auf die Aufgabe konzentrieren konnten. Sicherlich spielte auch der Übungseffekt, der bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte, eine Rolle. Allerdings wurden in Gruppe II a keine statistisch signifikanten Werte festgestellt, obwohl hier der Abschirmungseffekt in gleicher Weise hätte wirksam werden

können wie in Gruppe II b.

c) Konzentrationsleistungstest

Im KLT zeigte sich von Woche zu Woche in den beiden "chronischen" Gruppen eine Steigerung der Leistung. Dies war auf dem 1%-Niveau entsprechend den Ergebnissen der Rangvarianzanalyse signifikant. Die Zunahme der Fehler war nicht signifikant. Auch hier erscheint uns eine ähnliche Interpretation der Wirkung des Maprotilins angebracht wie bei dem FRT. Wiederum läßt sich der Übungseffekt von dem Abschirmungseffekt nicht trennen. Laut Düker und Lienert (13) entspricht die Leistungsmenge mehr der Antriebsfunktion. Einige Vpm in den "chronischen" Gruppen sprachen ja auch von einer Antriebssteigerung nach einer gewissen Zeit. Düker und Lienert sprechen von einem Übungsfortschritt in der Leistung von der ersten zu der zweiten Durchführung von durchschnittlich 25%. (Zwischen der ersten und der zweiten Testdurchführung hatten allerdings 3 von den 25 Vpm eine geringere Leistung aufzuweisen). Dieser Übungsfortschritt machte sich sicherlich in den weiteren Testdurchführungen bemerkbar. Allerdings haben wir diesen Übungsfortschritt statistisch nicht berücksichtigt.

6) Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen

a) Puls

Die Rangvarianzanalyse zeigte nur in Gruppe II b eine Zunahme des Pulses. Der Wilcoxon-Test ergab eine signifikante Zunahme

des Pulses in allen Gruppen mit Ausnahme von Gruppe I b (in Gruppe I b hatten allerdings 2 der Vpn hohe Ausgangswerte, evtl. durch Aufregung verursacht). Somit wurde festgestellt, daß im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (9)

Maprotilin eine statistisch signifikante Zunahme der Pulsfrequenz verursachen kann. Diese signifikante Zunahme der Pulsfrequenz war ersichtlich in allen 3 zweiwöchigen Phasen der Gruppen II a und II b, ein Zeichen, daß diesbezüglich keine Adaption an das Präparat eintritt, was möglich gewesen wäre.

b) Blutdruck

Wir konnten bei Versuchspersonen und Patienten keine statistisch signifikanten Änderungen des Blutdruckes feststellen.

c) Gewicht

Die bei Gruppe II a+b statistisch signifikanten Gewichtszunahmen weisen auf einen gewichterhöhenden Effekt des Medikamentes hin. Die Gewichtszunahme mag einerseits dadurch bewirkt worden sein, daß die Vpn sich innerlich ruhiger fühlten. Andererseits ist sie auch eine direkte Folge der von mehreren Vpn angegebenen Appetitsteigerung. In diesem Zusammenhang kann man an die Untergewichtstendenzen vieler Depressiven denken, denen somit durch dieses Medikament eventuell entgegengesteuert werden kann.

7) Laboruntersuchungen

Bei keinem von den Probanden traten Anzeichen einer Toxizität des Medikamentes auf. Ciba-Geigy (9) berichtet von toxischen Effekten bei Hunden bei chronischer Gabe im Bereich von 30 mg/kg, was wesentlich höher liegt als eine Gabe von 150 mg/die (= 2,5 mg/kg / die bei einem 60 kg schweren Patienten). Somit kann man sagen, daß Maprotilin bei unseren Dosen nicht toxisch ist.

KORRELATIONEN

In Tab. 40-42 sind die Korrelationen zwischen Blutspiegeln der gesunden Vpn und verschiedener Testresultate aufgezeigt. Wir wollten feststellen, ob ein Zusammenhang zwischen Höhe des Blutspiegels und Testergebnisse bzw. Neurotizismus besteht. Bei der Gruppe I wurden die Blutwerte der 4. Stunde genommen, als die Testbatterie zu Ende war. Bei der Gruppe II wurden die Werte der 1. Blutabnahme zur Korrelation herangezogen.

Auf den ersten Blick scheinen die Korrelationen der Blutwerte mit den verschiedenen Testergebnissen interessante Resultate zu liefern. Bedenkt man jedoch die kleine Zahl der einzelnen Gruppen und stellt man weiterhin fest, daß die Korrelationen von Gruppe zu Gruppe extrem schwanken, (sowohl in Höhe als auch in Vorzeichen) ist man mit Interpretationen vorsichtig. Ein eindeutiger durchgehender Trend ist nicht erkennbar.

Tab. 40

Korrelation zwischen den Blutspiegeln bei einmaliger Gabe von 25, 50, 100 und 150 mg Maprotilin und verschiedenen Werten, die bei der jeweiligen Dosis bestimmt wurden.

	<u>25 mg</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
Befindlichkeitsskala:				
Neurotizismus	rho = -,45	0,20	0,60	-0,10
Leistung beim KLT:				
Fehler beim KLT:	rho = 0,21	0,50	0,30	-0,20
Tremor	rho = 0,43	0,10	-0,83	0,10
Tapping:	rho = 0,26	0,60	-0,07	-0,03
Gradabweichung beim FRT:	rho = 0,06	0,10	-0,09	0,22
Mnabweichung beim FRT:	rho = -0,09	-0,50	0,66	0,60
Necker-Umschläge:	rho = 0,56	0,10	-0,31	0,42
Pulsfrequenz:	rho = 0,76	0,50	0,09	0,90
RR (systolisch)	rho = -0,14	0,0	-0,84	0,35
	rho = -0,30	-0,53	-0,23	0,30
	rho = 0,11	0,37	-0,47	0,65

Tab.41 Korrelation zwischen Blutspiegel der Gruppe II a bei verschiedener Dosierung und verschiedenen Tests bei der selben Dosierung.

	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
Befindlichkeitsskala	-0,30	0,94	0,59
Neurotizismen	-0,19	-0,24	0,19
Leistung beim KLT	0,34	0,09	-0,14
Fehler beim KLT	0,89	0,70	0,14
Tremor	0,66	1,00	-0,49
Tapping	-0,94	-0,77	-0,31
Gradabweichung beim FRT	-0,09	-0,14	0,24
Mm-Abweichung beim FRT	0,09	0,26	-0,31
Necker-Umschläge	-0,43	-0,37	-0,09
Pulsfrequenz	0,30	-0,08	-0,26
RR	-0,43	-0,69	-0,50

Tab. 42: Korrelation zwischen Blutspiegel der Gruppe II b bei verschiedener Dosierungsverteilung und verschiedenen Tests bei der Verteilung.

	<u>3 x 50 mg</u>	<u>2 x 75 mg</u>	<u>1 x 150 mg</u>
Neurotizismen	-0,47	-0,33	-0,18
Befindlichkeitskala	-0,68	0,10	-0,37
Leistung beim KLT	0,74	0,51	0,61
Fehler beim KLT	-0,29	-0,15	-0,21
Tremor	-0,11	-0,24	-0,35
Tapping	-0,07	-0,27	-0,31
Gradabweichung beim FRT	0,10	-0,04	0,37
Mm-Abweichung beim FRT	0,68	0,29	0,46
Necker-Umschläge	0,66	0,60	0,60
Pulsfrequenz	0,73	0,47	0,52

Auch bei den Patienten zeigte sich keine Korrelation zwischen therapeutischem Erfolg und dem Blutspiegel.

Wir fanden keine Korrelation zwischen Neurotizismen und Blutspiegel, wie man vielleicht hätte annehmen können. Auch konnten wir keine Korrelation zwischen der Höhe des Blutspiegels und der Zahl oder der Stärke der Nebenwirkungen feststellen. Auch konnten wir im Gegensatz zu Janke (22) und Eysenck (14) keine Korrelation zwischen Neurotizismen und Testergebnissen u n t e r Medikamenteneinnahme feststellen.

(Janke berichtet, daß gesunde Vpn mit einem hohen Neurotizismenwert unter Gabe von Thymoleptika und Transquillizer in Leistungstests besser abschneiden als Probanden mit einem niedrigen Neurotizismen-Wert).

VI. Zusammenfassung

Unsere Aufgabe war es, die Wirkung und Pharmakokinetik von Maprotilin, einem neuen Antidepressivum von Ciba-Geigy zu testen. Das Medikament unterscheidet sich von den herkömmlichen Antidepressiva durch seinen stereoisomeren tetrazyklischen Aufbau. Fünfundzwanzig gesunde Vpn wurden mit diesem Antidepressivum einer "akuten" (kurzfristigen) und einer "chronischen" (langfristigen) Untersuchung unterzogen. Die Blutproben der "akuten" Gruppe wurde entnommen, um den Blutspiegel nach einer einmaligen Dosis von Maprotilin von 25, 50, 100 und 150 mg festzustellen. Obwohl Homogenität der Gruppen wünschenswert war, war es doch nicht möglich, jeder Vp alle 4 Dosierungen zu verabreichen, so daß wir in 2 Gruppen unterteilten: Gruppe I a bestand aus 6 Vpn und bekam die Dosen zu 25 und 100 mg; Gruppe I b bestand aus 5 Vpn, die 50 und 150 mg einnahmen. Eine "chronische" Gruppe bestand aus 6 Vpn (Gruppe IIa), die in den ersten 2 Wochen 50 mg einnahmen, in den folgenden 2 Wochen 100 und in den letzten 2 Wochen 150 mg; anschließend wurde 5 Tage ein Placebo verabreicht. Gruppe IIb bestand aus 8 Vpn, die in den ersten 2 Wochen 3 x 50 mg einnahmen, in den nächsten 2 Wochen 75 mg und in den letzten 2 Wochen 1 x 150 mg; anschließend auch 5 Tage lang ein Placebo.

Die Blutuntersuchungen haben ergeben, daß kein Zusammenhang zwischen Blutspiegel einerseits und Nebenwirkungen oder Testergebnisse oder therapeutischem Erfolg andererseits

besteht. Es ließ sich auch kein Unterschied zwischen der Gleichgewichtskonzentration von Maprotilin im Blut von Gesunden und Patienten feststellen.

Die psychologischen Tests zeigten nur geringe psychische Effekte durch das Medikament. Diese bestehen möglicherweise in einer Steigerung des Gedächtnisses und der Konzentrationsleistung. In der "chronischen" Gruppe war eine Gewichtszunahme festzustellen. Mit Hilfe der Nebenwirkungslisten wurde ersichtlich, daß ziemlich alle unerwünschten Nebenwirkungen bei Gesunden auftreten, die auch von anderen Antidepressiva her bekannt sind: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindelgefühl, Verminderung der Libido, "Wurstigkeit" usw.

Bei Gesunden könnte man (auf Grund der Gleichgültigkeit und Abkapselung) eher von einer Wirkung wie bei Tranquillizern sprechen.

Von unseren 6 Patienten zeigten 4 innerhalb einer Woche eine Stimmungsaufhellung sowie eine Antriebssteigerung. Nebenwirkungen waren gering und wurden auf Grund der sonst guten Wirkung des Medikaments als wenig störend empfunden. Bei 2 Patienten hatte das Präparat nach 2 Wochen noch keine Wirkung gezeigt, so daß sie aus dem Experiment herausgenommen wurden.

In der Diskussion wurde unter anderem auch darauf eingegangen, daß Maprotilin keine Störungen im Bereich der Motorik hervorgerufen hat, zumindest konnten diese an Hand der Testergebnisse nicht nachgewiesen werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Afeiche, Ph., Pinto, S., Rajagopalan, T.G., Riess, W.:
Ciba 34'276-Ba: Pharmacokinetic Study in Man. Report
9/1971, Pharmacological Chemistry and Medical Department,
Ciba-Geigy Ltd. Basle.
2. Asberg, M., Cronholm, B., Sjöqvist, F. and Tuck, D.:
Correlation of Subjective Side Effects with Plasma
Concentrations of Nortriptyline.
Brit.med. J. 4: 18-21 (1970)
3. Asberg, M., Cronholm, B., Sjöqvist, F. and Tuck, D.:
Relationship between Plasma Level and Therapeutic Effect
of Nortriptyline. Brit. med. J. 2 : 331 - 4 (1971)
4. Ayd, T.J.: Recognizing and Treating Depressed Patients.
Modern Medicine 39: 81 (1971)
5. Bente, D., Hippus, H., Pöldinger, W., Stach, K.:
Chemische Konstitution und klinische Wirkung von antide-
pressiven Pharmaka. Arzneimittelforschung 14 486 (1964)
6. Brengelmann, J.C.: Bedingte Reaktionen, Lerntheorien und
Psychiatrie. Psychiatrie der Gegenwart Band I / 1 A,
S.1041-1122, hrsg. von Gruhle, H.W., Jang, R., Mayer-
Gross, W. und Müller, M.Springer-Verlag, Berlin -
Heidelberg - New York 1967
7. Brengelmann, J.C. und Brengelmann, L.: Deutsche Validierung
von Fragebogen der Extraversion, neurotischer Tendenz und
Rigidität. Z.exp. angew.Psychol. 7 291-331 (1960)
8. Ciba: Hinweise für das Ausfüllen der individuellen Patien-
tenprüfbogen LH 76/Ciba 34,276-Ba. 31/3/drop/ Jan.70,
Pharmacological Chemistry and Medical Department,
Ciba-Geigy Limited, Basle (1970)
9. Ciba: Klinische Orientierung über Ciba 34'276-Ba, ein
neues Antidepressivum. Pharmacological Chemistry and
Medical Department, Ciba-Geigy Limited Basle (1969)
10. Dahl, G.: Übereinstimmungsvalidität des HAWIE und En-
wicklung einer reduzierten Testform. Psychologia Uni-
versalis Band 14, herausg. von Bay, E., Hellpach, W.,
Metzger, W. und Witte, W., S.61-79, Verlag Anton
Hain, Meisenheim am Glan, 1968
11. Degkwitz, R.: Leitfaden der Psychopharmakologie, (S.40),
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967

12. Delay, J., Deniker, P., und Harl, J.M.: Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazive d'addition centrale élective (4560 RP). Ann.Med.-psychol. 2 113-131 (1952)
13. Düker, H. und Liener[†], A.: Konzentrations-Leistungstest, Handanweisung. Verlag für Psychologie. Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen 1965
14. Eysenck, H.S. und Eysenck, S.B.G.: Personality Structure and Measurement. Routledge and Kegan Paul, London 1967
15. Guilford, J.P.: Fundamental Statistics in Psychology and Education. S.285-289. McGraw-Hill Book Co., New York - Toronto - London 1956
16. Guilford, J.P. and Hunt, J.M.: Fluctuation of an ambiguous figure in dementia praecox and in manic depressive patients. J.abnorm. soc. Psychol. 27 443 (1933)
17. Haase, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. S. 71-98, Janssen Düsseldorf
18. Hamburg, M. und Wechsler, D.: Intelligenztest für Erwachsene. Huber Bern - Stuttgart 1964
19. Hamilton, M.: Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. Brit. J. soc. clin. Psychol. 6 278-296 (1967)
20. Hamilton, M.: A Rating Scale for Depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23 56-62 (1960)
21. Hippus, H.: Zum Stand der Therapie der Depressionen. In: Depressive Zustände, herausgegeben von P. Kielholz, S.49-56, Verlag Hans Huber, Bern - Stuttgart - Wien (1972)
22. Janke, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Abhängigkeit der Wirkung psychotroper Substanzen von Persönlichkeitsmerkmalen. S.12, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt 1964
23. Keberle, H., Riess, W., Mezer-Brunot, H.G., und Schmid, K.: Species Differences in Absorption, Metabolism, and Excretion Illustrated by Reference to New Psychoactive Drugs from the Dibenzobicyclo-octadiene Series. Pharmacological Chemistry and Medical Department, Ciba-Geigy, Ltd. (1968)

24. Kuschinsky, G. und Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmacologie. S.159-166, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
25. Lienert, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. S. 124-127, Verlag Anton Hain, Meisenheim am Glan 1962
26. Matke, D.J.: A Pilot investigation in Neuroleptic Therapy. Diseases of the Nervous System. 29 515-524 (1968)
27. Mittenecker, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. S.104-109, Verlag Franz Deuticke, Wien 1960
28. Rajagopalan, T.G.: Proposed Plan of Experiments on Ciba 34'276-Ba. Pharmacological Chemistry and Medical Department, Ciba-Geigy, Ltd. Basle (1969)
29. Rajagopalan, T.G., Talamona, A. und Marti, E.: Determination of Ciba 34'276-Ba in Blood by Gas Liquid Chromatography. Laboratory Report No. 24, Pharmacological Chemistry and Medical Department, Ciba-Geigy, Ltd. Basle (1969)
30. Wechseler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener (Textband zum Hamburg-Wechseler Intelligenz-Test für Erwachsene). Herausg. von Bondy, C., Huber, Bern - Stuttgart 1964
31. Welner, H.: Eine internationale multizentrische Doppel-blindprüfung eines neuen Antidepressivums. In: Depressive Zustände, herausgeb. von P.Kielholz, S.209, Verlag Hans Huber, Bern - Stuttgart - Wien (1972)
32. Wilhelm, M.: Die Chemie polyzyklischer Psychopharmaka. Serendipity oder Septematik? In: Depressive Zustände, herausg. von P.Kielholz, S.129-154, Verlag Hans Huber. Bern - Stuttgart - Wien (1972)
33. Wilhelm, M., Kuhn, R.: Versuch einer stereo-chemisch-strukturellen Klassifizierung der Trizyklus-Psychopharmaka mit Einschluss der Dibenzo-bicyclooctadiene. Pharmako--psychiat. Psycho-Neuropharmakol. 3 317 (1970)
34. von Zerssen, D., Koeller, D.m. und Rey, E.-R.: Die Befindlichkeits-Skala - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittsuntersuchungen. Arzneim.-Forschung. 20 915-918 (1970)

VIII. Anhang

1. Blutspiegel der Gruppen I und II
2. Nebenwirkungsliste.

Tab. 1: Blutwerte der Gruppe I a nach Gabe von 25 mg

Vp.	Tag I				Tag II	III	IV	V	VI	VII
	1.Std.	2.Std.	4.Std.	8.Std.						
1.	n.b.	n.b.	14,6	32,9	13,9	5,9	3,1	6,5	4,6	n.b.
2.	n.b.	22,4	9,9	5,8	3,5	3,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
3.	n.b.	n.b.	6,5	11,0	13,4	24,9	15,9	n.b.	11,5	7,2.
4.	3,4	5,3	9,0	2,4	2,7	n.b.	n.b.	n.b.	2,4	2,0
5.	n.b.	n.b.	n.b.	6,0	6,7	7,0	4,3	8,1	6,6	n.b.
6.	n.b.	13,6	27,9	23,2	14,4	17,0	8,7	8,0	2,9	4,1

Werte in ng/ml ~~nach 25 mg~~ gemessen am 1. Tag in der 1., 2., 4. und 8. Stunde nach der Einnahme und dann weitere 6 Tage alle 24 Stunden. n.b. = nicht bestimmbar, weil Werte zu niedrig bzw. Blut geronnen oder Röhrchen zerbrochen.

Tab. 2: Blutwerte der Gruppe I a nach Gabe von 100 mg

Vp	Tag I				Tage II	III	IV	V	VI	VII
	1.St.	2.St.	4.St.	8.St.						
1.	n.b.	9,8	42,8	35,5	46,6	34,2	19,6	22,4	17,8	7,8
2.	1,6	15,9	46,8	37,6	20,7	17,1	12,1	5,9	n.b.	n.b.
3.	6,1	16,0	20,9	26,8	18,0	13,3	8,5	4,4	n.b.	n.b.
4.	9,9	43,7	72,6	56,9	43,5	14,0	n.b.	5,7	6,9	3,7
5.	6,8	29,7	60,0	36,0	19,8	11,2	20,3	16,6	12,3	10,7
6.	n.b.	36,1	58,9	57,0	40,5	18,7	7,6	5,5	4,2	n.b.

Werte in ng/ml gemessen wie in Tabelle 1.

n.b. = nicht bestimmbar

Tab. 3: Blutwerte der Gruppe I b nach Gabe von 50 mg

Vp.	Tag I				Tage II	III	IV	V	VI	VII
	1.St.	2.St.	4.St.	8.St.						
7.	n.b.	3,6	9,0	25,8	10,1	6,6	4,3	1,2	3,0	4,2
8.	n.b.	3,8	30,4	35,9	25,1	10,8	5,8	2,3	n.b.	n.b.
9.	n.b.	2,0	13,8	21,2	11,4	9,0	4,9	n.b.	n.b.	2,1
10.	1,2	2,8	7,3	51,0	56,5	35,6	21,4	11,9	12,9	n.b.
11.	n.b.	12,1	38,8	34,6	20,2	13,6	10,2	6,4	4,6	1,2

Werte in ng/ml, gemessen wie in Tab. 1

n.b. = nicht bestimmbar

Tab. 4: Blutwerte der Gruppe I b nach Gabe von 150 mg

Vp	Tag I			Tage II		III	IV	V	VI	VII
	1.St.	2.St.	4.St.	8 St.						
7.	34,5	72,6	110,4	77,3	51,5	39,7	25,6	15,2	13,4	15,3
8.	10,6	50,2	102,6	119,4	85,4	59,6	46,6	31,8	18,4	7,4
9.	n.b.	19,8	136,9	98,3	53,5	30,5	23,2	15,9	11,7	n.b.
10.	10,9	58,7	94,1	89,5	114,2	76,3	56,0	17,1	6,8	n.b.
11.	19,9	36,2	81,8	67,9	79,8	58,7	36,4	32,6	19,6	12,8

Werte in ng/ml, gemessen wie in Tab. 1

n.b. = nicht bestimmbar

Aus den folgenden Tabellen sind die Blutwerte der chronischen Gruppen zu entnehmen.

Tab. 5: Blutwerte der Gruppe II a

Vp.	50 mg täglich				2 x 50 mg täglich			
	6.Tag	8.Tag	10.Tag	12.Tag	22.Tag	24.Tag	26.Tag	28.Tag
1.	62,9	52,9	56,2	66,1	88,7	137,1	134,7	160,4
2.	33,9	38,3	35,2	30,3	64,0	111,5	106,9	147,9
3.	4,1	9,7	21,6	27,1	70,4	102,2	118,8	166,0
4.	46,6	57,2	57,2	49,2	102,3	70,1	94,1	66,4
5.	155,4	163,7	140,5	140,2	313,0	255,1	222,5	207,0
6.	129,9	124,5	139,1	134,0	243,9	219,5	234,8	236,5

Vp.	3 x 50 mg täglich				Placebo		
	36. Tag	38. Tag	40. Tag	42.Tag	43.Tag	45.Tag	47.Tag
1.	190,7	224,4	226,8	214,4	212,8	90,0	100,5
2.	187,6	163,5	158,4	186,9	186,7	69,7	24,0
3.	198,7	195,9	181,0	213,5	200,3	82,0	84,4
4.	158,6	110,0	123,6	163,2	143,6	61,9	29,7
5.	323,3	295,0	295,0	217,9	-	-	-
6.	305,1	317,0	316,9	306,3	307,8	217,9	163,1

Es wurden die Werte in ng/ml gemessen und zwar in der 2., 4. und 6. Woche nach Gaben von 50, 100 und 150 mg; in der 7. Woche wurde nur Placebo gegeben.

Tab. 6: Blutwerte der Gruppe II b

Vp.	3 x 50 mg täglich				2 x 75 mg täglich			
	8.Tag	10.Tag	12.Tag	14.Tag	22.Tag	24.Tag	26.Tag	28.Tag
7.	150,5	162,8	144,9	178,9	133,3	122,4	109,4	154,3
8.	149,5	148,4	147,7	120,7	121,9	144,2	108,9	90,2
9.	100,4	96,4	78,8	122,2	108,7	120,9	120,9	111,6
10.	263,2	235,0	269,7	240,2	235,7	202,4	234,0	265,7
11.	395,8	442,6	448,7	472,3	564,4	567,0	542,3	502,8
12.	112,5	110,7	110,0	125,9	63,8	59,0	78,0	74,0
13.	243,9	243,3	258,7	217,2	271,5	253,3	236,9	251,3
14.	235,7	214,2	214,2	239,5	213,4	263,8	225,8	228,0

Vp.	1 x 150 mg				Placebo		
	36.Tag	38.Tag	40.Tag	42.Tag	43.Tag	45.Tag	47.Tag
7.	92,6	66,5	54,3	39,0	28,1	19,2	9,3
8.	82,3	80,6	50,8	76,3	53,5	30,5	9,3
9.	131,7	124,0	106,8	106,8	124,8	46,2	22,3
10.	223,8	253,7	256,1	216,5	259,5	125,8	119,2
11.	591,1	655,6	607,9	567,8	471,7	403,7	312,4
12.	69,3	96,5	74,2	112,3	136,3	30,3	12,5
13.	278,9	278,9	239,6	188,2	254,7	139,2	101,1
14.	241,5	247,5	258,6	275,7	249,7	159,1	117,9

Werte in ng/ml ; gemessen wie bei Gruppe II a Tabelle 5.

Datum:

Name:

Jede Spalte muß mit nein oder ja
beantwortet werden.
Wenn ja, bitte den Grad eintragen.

	Wirkung		Grad		
	0 = nein		1. mild		
	1 = ja		2. mittel		
			3. stark		
Schlafstörung	0	1	1	2	3
Müdigkeit	0	1	1	2	3
Erregung	0	1	1	2	3
Hemmung	0	1	1	2	3
Pharmakogenes Delir	0	1	1	2	3
Angedeutete Halluzination	0	1	1	2	3
Euphorie	0	1	1	2	3
Depressionen	0	1	1	2	3
Vermehrte Schreckhaftigkeit	0	1	1	2	3
Verminderung der Libido	0	1	1	2	3
Steigerung der Libido	0	1	1	2	3
Konzentrationsschwäche	0	1	1	2	3
Konzentrationssteigerung	0	1	1	2	3
Leistungsminderung	0	1	1	2	3
Leistungssteigerung	0	1	1	2	3
Antriebssteigerung	0	1	1	2	3
Antriebsminderung	0	1	1	2	3
Wurschtigkeit	0	1	1	2	3
Mutsteigerung	0	1	1	2	3
Mutabnahme	0	1	1	2	3
Stimmungssteigerung	0	1	1	2	3
Stimmungsabnahme	0	1	1	2	3
Andere	0	1	1	2	3
Rigor	0	1	1	2	3
Tremor	0	1	1	2	3
Hyperkinesien	0	1	1	2	3
Akathisie	0	1	1	2	3
Weitere motorische Störungen ...	0	1	1	2	3

	Wirkung		Grad		
	0 = nein		1. mild		
	1 = ja		2. mittel		
			3. stark		
Hypotension	0	1	1	2	3
Synkopen	0	1	1	2	3
Tachycardie	0	1	1	2	3
Verstopfte Nase	0	1	1	2	3
Mundtrockenheit	0	1	1	2	3
Speichelfluß	0	1	1	2	3
Verschwommensehen	0	1	1	2	3
Nausea oder Erbrechen	0	1	1	2	3
Diarrhoe	0	1	1	2	3
Obstipation	0	1	1	2	3
Appetitsteigerung	0	1	1	2	3
Appetitminderung	0	1	1	2	3
Anderes	0	1	1	2	3
Dysphagie	0	1	1	2	3
Hautreaktionen	0	1	1	2	3
Kopfschmerzen	0	1	1	2	3
Schwindelgefühl, Schwäche	0	1	1	2	3
Vermehrtes Schwitzen	0	1	1	2	3
Weitere allergische Reaktionen	0	1	1	2	3
Vermehrt positive Träume	0	1	1	2	3
Anderes	0	1	1	2	3

Lebenslauf

Am 24.1.1934 wurde ich als zweiter Zwillingssohn des Dr.re.pol. Hans Arons und seiner Frau Eveline, geborene Busch, in Berlin geboren.

1939 mußten wir Deutschland aus rassistisch-politischen Gründen verlassen. Wir gingen zuerst nach Panama bis wir 1941 die Einreise nach U.S.A. bekamen. Ich besuchte Schulen in North Carolina, New York, Connecticut und Tennessee. 1949 starb mein Vater, so daß wir 1950 nach Deutschland zurückkehrten. Ich besuchte das Gymnasium in Berlin bis 1953, um dann wieder nach U.S.A. zurückzukehren, um an der Clark University in Worcester, Massachusetts 1957 mein "Bachelor of Arts" in "International Relations" zu erhalten. Dann ging ich wieder nach Berlin, um an der Deutschen Hochschule für Politik Politologie zu studieren.

Nachdem ich dann 3 Semester Psychologie studiert hatte, fing ich 1961 an, Medizin zu studieren. An der Freien Universität in Berlin legte ich das Vorphysikum und das Physikum ab. Anschließend studierte ich ein Jahr in Lausanne, um dann am 24.3.1969 mein Staatsexamen in München zu bestehen.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in verschiedenen Kliniken in München. Anschließend arbeitete ich ein Jahr als wissenschaftlicher Assistent in der Forschungsstelle für Psychopathologie und Psychotherapie in der Max-Planck-Gesellschaft. Danach war ich ein Jahr als Assistenzarzt im Bezirkskrankenhaus Haar tätig. Ab 1.7.1973 werde ich als "Resident" am Illinois State Psychiatric Institute in Chicago tätig sein. Meine Dissertation begann ich 1970 unter der Leitung von Herrn Privat-Dozent Dr. Matussek im Max-Planck-Institut für Psychiatrie.

